BESTIMMUNG DES MINERALSALZGEHALTES AM PERIPHEREN SKELETT (ULNA UND CALCANEUS) MIT HILFE DER ^{125}JOD' GAMMASTRAHLENABSORPTIONSMESSUNG BEI PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE ABHÄNGIGKEIT DER GEMESSENEN MINERALSALZWERTE VON BESTIMMTEN PARAMETERN

THOMAS VOGL

1983

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der

U N I V E R S I T Ä T M Ü N C H E N

(Direktor : Prof. Dr. J. Lissner)

BESTIMMUNG DES MINERALSALZGEHALTES AM PERIPHEREN SKELETT (ULNA UND CALCANEUS) MIT HILFE DER ^{125}JOD'GAMMASTRAHLENABSORPTIONSMESSUNG BEI PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE ABHÄNGIGKEIT DER GEMESSENEN MINERALSALZWERTE VON BESTIMMTEN PARAMETERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Vogl

München

1983

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. Frey

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. Lissner

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 13. 1. 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

M E I N E N E L T E R N

I N D A N K B A R K E I T

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

2. METHODIK 3

2.1. Prinzip der Meßmethode 3
2.2. Aufbau der Meßapparatur 6
2.3. Auswahl der Meßobjekte 9
2.4. Praktischer Ablauf der Messung 10
2.4.1. Festlegung der Meßstellen an Ulna und Calcaneus 10
2.4.2. Röntgenologische Bestimmung der Calcaneusbreite 11
2.4.3. Messung mit der Gammastrahlen-Absorptionsmethode 13
2.5. Auswertung der Meßergebnisse 15
2.5.1. Auswertung der Absorptionskurven an der Ulna 15
2.5.2. Auswertung der Absorptionskurven am Calcaneus 17
2.5.3. Auswertung der Axialaufnahme des Calcaneus 18
2.6. Eichung des Systems 19
2.7. Berechnung des Mineralsalzgehaltes 20
2.8. Methodenkritische Erörterung 24

3. ZUSAMMENSETZUNG UND AUSWAHL DES PATIENTENKOLLEKTIVS 26

3.1. Weibliches Patientenkollektiv 28
3.2. Männliches Patientenkollektiv 29

4. ERGEBNISSE 30

4.1. BMC-Werte von Normalkollektiven 30
4.2. Vergleich zwischen den Diabetespatientinnen und gesunden Frauen bezüglich ihres BMC-Wertes 32

4.2.1. Vergleich der BMC-Werte an der Ulna bei Diabetespatientinnen 32
4.2.2. Vergleich der BMC-Werte am Calcaneus bei Diabetespatientinnen und beim Normalkollektiv 37
4.2.3. Prozentuale Verteilung der BMC-Werte an Ulna und Calcaneus auf die Normbereiche bei Diabetespatientinnen 40
4.3. Vergleich zwischen den Diabetespatienten und gesunden Männern bezüglich ihres BMC-Wertes 44
4.3.1. Vergleich der BMC-Werte an der Ulna bei männlichen Diabetikern und gesunden Männern 44
4.3.2. Vergleich der BMC-Werte am Calcaneus bei männlichen Diabetikern und gesunden Männern 48
4.3.3. Prozentuale Verteilung der BMC-Werte an Ulna und Calcaneus auf die Normbereiche bei männlichen Diabetikern 51
4.4. Lage der BMC-Werte in den Normbereichen im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Diabetespatienten 55
4.5. Abhängigkeit des BMC-Wertes vom Auftreten bestimmter Diabetesfolgekrankheiten 57
4.5.1. Diabetesfolgekrankheiten und ihre Auswirkung auf den BMC-Wert bei Diabetespatientinnen 57
4.5.2. Diabetesfolgekrankheiten bei männlichen Diabetikern 62
4.6. Abhängigkeit des BMC-Wertes von der Dauer des Diabetes 64
4.6.1. Abhängigkeit des BMC-Wertes von der Dauer des Diabetes bei weiblichen Patientinnen 64
4.6.2. Abhängigkeit des BMC-Wertes von der Dauer des Diabetes bei männlichen Patienten 67

4.6.3. Vergleich der Abhängigkeit des BMC-Wertes von der Diabetesdauer bei weiblichem und männlichem Patientengut 69

4.7.1. Zusammenhang zwischen Diabetesfolgekrankheiten und der Dauer des Diabetes bei weiblichen Patienten 70

4.7.2. Zusammenhang zwischen Diabetesfolgekrankheiten und der Dauer des Diabetes bei männlichen Patienten 72

4.8. Untersuchung über den Zusammenhang zwischen BMC-Wert und Osteoporose bei weiblichen Diabetikern 73

4.9. Nebenergebnisse 77

4.9.1. Vergleich der BMC-Werte jeweils der rechten und linken Meßstelle 77

4.9.2. Korrelation zwischen den BMC-Werten der linken Ulna und des rechten Calcaneus 78

5. D I S K U S S I O N 80

6. Z U S A M M E N F A S S U N G 89

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S 92

L E B E N S L A U F 99

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544308_0038

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahrzehnten sind verschiedene quantitative Verfahren entwickelt worden, die über die qualitative Beurteilung von Röntgenbildern hinaus die Messung des Mineralsalzgehaltes am menschlichen Skelett ermöglichen. Bei der visuellen Begutachtung von Röntgenbildern sind erst Mineralsalzänderungen von 30 % und mehr einigermaßen sicher zu erkennen, ebenso unsicher ist auch die Beurteilung des Verlaufs einer einmal erkannten Mineralsalzminderung. Demgegenüber ermöglichen die quantitativen Verfahren eine frühere Erkennung von Mineralsalzminderungen und wegen der besseren Reproduzierbarkeit eine wesentlich bessere Verlaufsbeurteilung.

Das am meisten angewandte Verfahren für Messungen am peripheren Skelett ist die Gammastrahlenabsorptionsmethode, die als Einisotopenmethode (nach Cameron und Sorenson) oder als Zweiisotopenmethode (nach Rassow) durchführbar ist. Dieses quantitative Verfahren bietet unter Verwendung geeigneter Referenzsysteme die Möglichkeit einer objektiven und relativ empfindlichen Knochendichtemessung, die obendrein eine für den Patienten sehr geringe Strahlenbelastung aufweist und sich deshalb gut für Verlaufskontrollen eignet.

An der Zentralen Röntgenabteilung der Poliklinik München wurde unter der Leitung von Prof. Karl Frey die Einisotopenmethode nach Cameron (10) bereits mehrfach für die Untersuchung klinischer Fragestellungen eingesetzt. So sind an dieser Klinik in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Rohloff Arbeiten über Mineralsalzminderungen im Verlauf von Frakturen der unteren Extremität (37), über Mineralsalzminderungen bei Schilddrüsenkrankheiten (29) und Mineralsalzbestimmungen bei Patienten mit Stammosteoporose (41) durchgeführt worden.

In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen zur Klärung der Frage berichtet, ob bei Patienten, die an einem

Diabetes mellitus erkrankt sind, Veränderungen im Mineralsalzgehalt am peripheren Knochen auftreten. Zu diesem Zweck wurde bei einem Kollektiv von Diabetes mellitus-Patienten mit Hilfe der Jod-125- Gammastrahlenabsorptionsmethode die Knochenmineralsalzdichte als Hydroxylapatitgleichwert bestimmt und die Ergebnisse mit alters- und geschlechtsentsprechenden Normalwerten verglichen.

2. METHODIK

2.1. PRINZIP DER MESSMETHODE

Die für die Untersuchungen verwendete Methode der Gammastrahlenabsorptionsmessung dient zur quantitativen Bestimmung des Mineralsalzgehaltes eines Knochens. Eine von Radionukliden emittierte Gamma- oder Röntgenstrahlung wird bei dem Durchgang durch Knochengewebe teilweise absorbiert, wobei das Ausmaß der Strahlenabsorption vorrangig von der Mineralsalzdichte des Knochens, andererseits aber auch von bestimmten geometrischen Faktoren abhängt.

Bei der Messung in vivo kommt als erschwerender Faktor hinzu, daß auch das den Knochen umgebende und das im Knochenmark und Knochen selbst enthaltene Weichteilgewebe Strahlung absorbiert. Somit erfährt der Meßstrahl beim Durchtritt durch die zu messende Knochensubstanz eine Absorption, die von Schicht zu Schicht unterschiedlich ist, d.h. verschiedene Schwächungskoeffizienten besitzt.

Die von Schicht zu Schicht spezifische Schwächung einer Gammastrahlung beim Durchtritt durch eine Extremität läßt sich gut in einer schematischen Darstellung nach Rassow (44) verdeutlichen.

Wie man aus Abb. 1 entnehmen kann, wird dabei die Strahlungsintensität I_o vor Durchstrahlung der Knochensubstanz beim Durchtritt durch das Gewebe auf die Strahlungsintensität I nach Durchstrahlung abgeschwächt. Diese Abschwächung erfolgt nach der folgenden Exponentialfunktion.:

$$I = I_o \; e^{-(x_W \cdot \mu_W + x_F \cdot \mu_F + x_{BG} \cdot \mu_{BG} + x_K \cdot \mu_K)}$$

dabei bedeuten:

I_o = Intensität vor Durchstrahlung

I = Intensität nach Durchstrahlung

x = Schichtdicke

μ = Schwächungskoeffizient

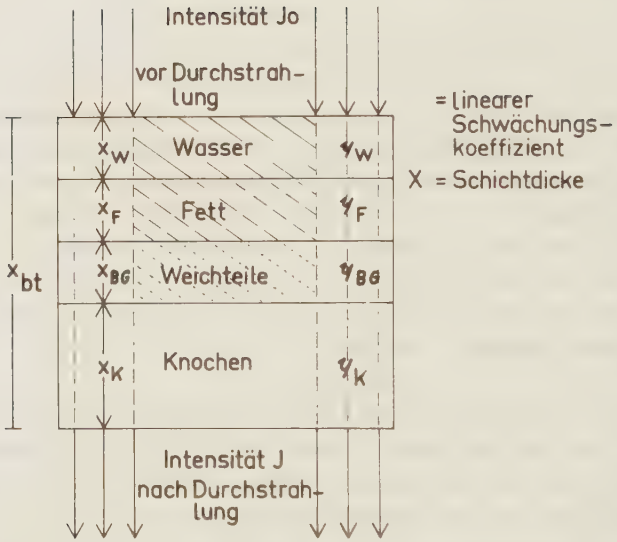

Abb. 1 : Schematische Darstellung der durchstrahlten Schichten mit Schichtdicke x_i und schichtspezifischen Schwächungskoeffizienten y_i

Da Knochen und Weichteile Strahlung absorbieren, müßte man für exakte Messungen 2 Isotope mit unterschiedlicher Energie (z.B. J_{125} und Am_{241}) verwenden, um in der Lage zu sein, sowohl ein Mineralsalzäquivalent als auch ein Bindegewebsäquivalent der zu messenden Knochensubstanz zu bestimmen (Zwei-Isotopenmethode). Auch dann wäre jedoch eine Berücksichtigung des Fettgehaltes im Knochenmark nicht möglich, wobei das Knochenmark mehr als 80 % des spongiösen Knochens ausmacht.

Rassow (44) weist in seinen Untersuchungen nach, daß Wasser, Fett und Weichteile sich bezüglich ihrer Absorption so wenig unterscheiden, daß sie näherungsweise als identisch vorausgesetzt werden können. Aus diesem Grunde ist die von uns verwendete Einisotopen-methode nach Cameron (10) zulässig, die

von der Voraussetzung ausgeht, daß die organische Knochenmatrix, das Knochenmark, das Fett und das Bindegewebe die Strahlung in gleicher Weise schwächen wie Wasser. Um nun aber allein die Absorption durch den Knochen bestimmen zu können, muß eine gleichmäßige Weichteildicke geschaffen werden. Dies läßt sich einfach verwirklichen, indem man nach Keane, Spiegler, Davis (25) das zu untersuchende Objekt während der Messung in ein mit Wasser gefülltes Gefäß mit gleichbleibender Geometrie stellt. Auf diese Weise kann man auch mit der Einisotopen-methode die Schwächung der Strahlung durch den Knochen mit guter Genauigkeit messen.

Als Strahlungsquelle hat sich das Radioisotop Jod^{125} bewährt, dessen monoenergetische Strahlung eine niedrige Energie besitzt, so daß ein sehr günstiges Schwächungsverhältnis zwischen Knochen- und Weichteilgewebe vorhanden ist. Bei der Energie der Jod ^{125}-Quelle verhalten sich die Massenschwächungskoeffizienten von Knochen und Weichteilgewebe wie 6 : 1

Knochen : Weichteile (= Wasser) = 6 : 1

Dies ist der Grund dafür, daß bei der Messung von Extremitäten weichteilbedingte Fehler wenig ins Gewicht fallen.

Die hier eingesetzte Einisotopenmethode wird häufig nicht als punktförmige Messung über einem Knochen durchgeführt, sondern in Form einer kontinuierlichen Messung der Strahlenabsorption über einem Knochenquerschnitt vorgenommen. Dabei bewegt sich die abgeschirmte Strahlenquelle, aus der der scharf gebündelte Gammastrahl austritt, mit konstanter Geschwindigkeit über das zu messende Objekt. Dabei wird die Restintensität der Strahlung nach Durchtritt durch das Meßobjekt mit Hilfe eines Szintillationsdetektors gemessen. Die vom Szintillationszähler gemessene Intensität der Gammastrahlung nach Durchtritt durch das Objekt kann nach Eichung mit einem geeigneten Referenzsystem in einen Hydroxylapatit-Gleichwert umgerechnet werden und man erhält so einen Mittelwert der Knochendichte am jeweils gemessenen Extremitätenquerschnitt.

2.2. AUFBAU DER MESSAPPARATUR

Die verwendete Meßapparatur zur Bestimmung des Mineralsalzgehaltes ist in Abb. 2 schematisch dargestellt:

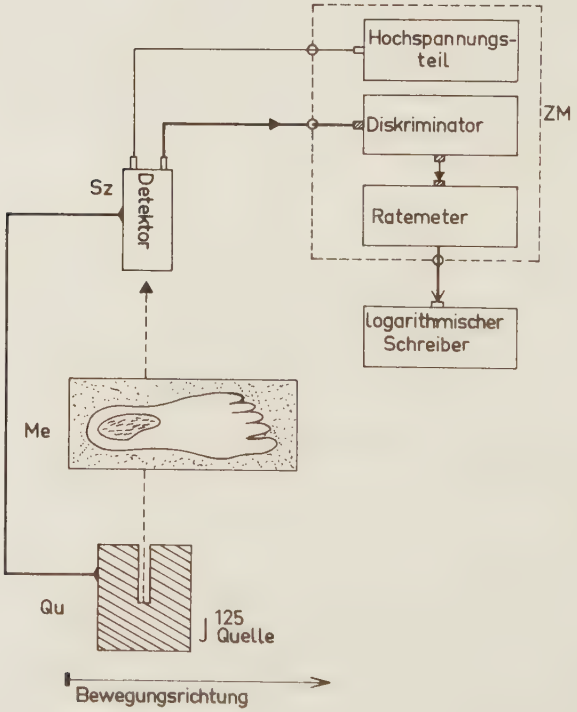

Abb. 2 Schematische Darstellung der Meßapparatur

Die Meßvorrichtung besteht im wesentlichen aus 5 Bauelementen, die zur Vereinfachung in der schematischen Darstellung mit Großbuchstaben bezeichnet wurden. Die aus der Jod-125 Quelle (QU) austretende Strahlung tritt am Meßplatz (Me) durch das sich in einem Wasserbehälter befindende Meßobjekt

und erfährt dadurch eine Absorption.

Die nicht absorbierten Strahlen treffen auf die Sonde bzw. den Szintillationszähler (Sz) und lösen Impulse aus. Die Impulsverarbeitung erfolgt am Zweikanalmeßplatz (ZM) = Dualmeßplatz. Dabei werden die Impulse zuerst dem Diskriminator zugeleitet, der nur Impulse bestimmter Energie durchläßt, das Ratemeter wandelt dann die Impulse in eine Analogspannung um. Der logarithmische Schreiber (LS) zeichnet als letztes Glied der Apparatur entsprechend der Analogspannung eine Absorptionskurve, die anschließend ausgewertet wird.

Im folgenden werden die einzelnen Teile der Meßapparatur beschrieben:

Qu S t r a h l e n q u e l l e

Hierbei handelt es sich um eine abgekapselte Jod-125 Quelle, die von der Firma Amersham Buchler, Braunschweig geliefert wird. Die Anfangsaktivität beträgt 150-200 mCi. Bei einer Halbwertszeit von 60 Tagen ist es circa ein halbes Jahr möglich, Messungen durchzuführen. Die Strahlenquelle ist in einen Bleizylinder eingekapselt und ein Kollimator mit einer Blende von 1 mm Öffnung läßt nur ein sehr enges Strahlenbündel austreten. Die Strahlenquelle, die in einer Halterung hängt, ist starr mit dem Szintillationsdetektor verbunden und fährt mit konstanter Geschwindigkeit das Meßobjekt ab.

Me M e ß p l a t z

Der Meßplatz ist so konstruiert, daß sowohl Messungen am Calcaneus als auch an der Ulna ohne großen zeitlichen Verzug hintereinander durchführbar sind. Dies ermöglicht eine hebbare Plattform, die jeweils auf eine bestimmte Höhe exakt horizontal einstellbar ist. Auf dieser Plattform können die verschiedenen wassergefüll-

ten Plexiglasbecken befestigt werden, wobei die Dicke der Wasserschicht bei der Ulnamessung wie bei der Calcaneusmessung 7 cm beträgt.

Sz S z i n t i l l a t i o n s z ä h l e r

Nach Durchgang der Strahlen durch das Meßobjekt trifft die Strahlung auf den Szintillationszähler, der der Quelle (Qu) im Abstand von 10 cm gegenübersteht und fest mit ihr gekoppelt ist. Zur Vermeidung von äußeren Störeinflüssen, wie Streu- und Umgebungsstrahlung besitzt der Detektor eine Bleiabschirmung; ein Kollimator dient der geometrischen Minderung von Streustrahlung. Zusammen mit der Strahlenquelle bewegt sich dann während der Messung der Detektor horizontal entlang der Meßlinie mit einer konstanten Geschwindigkeit von 12 mm/min.

ZM Z w e i k a n a l m e ß p l a t z

Der Zweikanalmeßplatz (Dualmeßstand, Fa. Siemens) erfüllt für die Messung zwei Aufgaben. Einmal liefert er die für die Messung benötigte Hochspannung, zum anderen übernimmt er die Impulsverarbeitung der aus dem Szintillationszähler ankommenden Impulse.
Zunächst werden die Impulse dem D i s k r i m i n a t o r zugeleitet, der die Impulse in Abhängigkeit von dem jeweils eingestellten Energiefenster nach der Höhe ihrer Energie auswählt. Da das Jod-125 Spektrum der Quelle nach der Zinnfilterung den Hauptpeak bei 27,4 keV hat, erfolgt die Fenstereinstellung am Diskriminator für einen Energiebereich von 22-32 keV (Fensterbreite 10 keV). Das Energiefenster ist so gewählt, daß es die Streustrahlung von der Primärstrahlung trennt, die Impulsrate aber hoch genug ist, um eine gute Statistik zu gewährleisten. Mittels einer Hochspannungsfeineinstellung muß vor jeder Messung der Peak des Jod-125 Spektrums in die Mitte des Energie-

fensters gebracht werden.
Die vom Szintillationszähler kommenden Impulse werden nach ihrer Auswahl durch den Diskriminator schließlich dem R a t e m e t e r zugeleitet, das in den Zweikanalmeßplatz integriert ist. Mit einer Zeitkonstanten von 2 Sekunden wandelt das Ratemeter die ankommenden Impulse in eine Analogspannung um. Der Meßbereich muß dabei der jeweils vorhandenen Impulsrate angepaßt werden.

LS L o g a r i t h m i s c h e r S c h r e i b e r

Ein logarithmischer LS-Verstärker der Firma Rhode und Schwartz (Log D-C Verstärker BN 185611) logarithmiert diese Analogspannung und mit einem YT-Schreiber (Z 561) wird sie als Absorptionskurve aufgezeichnet. Der Verstärker wurde in einem Bereich von 4 dB/cm verwendet. Der Papiervorschub betrug bei Calcaneusmessungen 20 mm/min, bei der Ulna verwendeten wir wegen ihres kleineren Durchmessers 50 mm/min.

2.3. AUSWAHL DER MESSOBJEKTE

Mit Hilfe der Gammastrahlen-Absorptionsmessung werden zwei Skeletteile, Ulna und Calcaneus, untersucht, die beide leicht erreichbar und geometrisch sehr übersichtlich sind. Für ihre Auswahl sprachen einige Kriterien, vor allem meßtechnische Überlegungen.

Mit der U L N A wurde ein Knochen gewählt, der die typischen Kennzeichen eines Röhrenknochens aufweist:
er besteht fast nur aus Corticalis.

Der C A L C A N E U S gehört zwar auch zu den peripheren Knochen, besteht neben der Corticalis aber zu einem großen Teil aus Spongiosa.

Einen nicht zu übersehenden meßtechnischen Vorteil bieten bei-

de Knochen dadurch, daß die Körperteile, in denen Ulna und Calcaneus liegen, leicht durch das Meßgerät erreicht werden können. Als meßtheoretische Gründe lassen sich anführen: Die Knochendicken lassen eine für die Messung ausreichende Impulsrate zu. Beide Knochen besitzen einen gering ausgeprägten Weichteilmantel, so daß dadurch die Absorptionsmessung nur gering verfälscht wird. Der Calcaneus läßt sich am Meßquerschnitt näherungsweise als rechteckig betrachten und läßt daher die Bestimmung des Mineralsalzgehaltes als Volumendichtewert zu.

2.4. PRAKTISCHER ABLAUF DER MESSUNG

2.4.1. Festlegung der Messstellen an Ulna und Calcaneus

U L N A

Die Messungen an der Ulna wurden bei dem Patientenkollektiv sowohl an der linken, wie auch an der rechten Elle durchgeführt. Vor Beginn jeder Messung mußten jedoch die Meßlinien genau festgelegt werden, um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu ermöglichen. Dazu wurde mit Hilfe eines Maßbandes zunächst die gesamte Länge der Ulna vom Olecranon bis zum Processus styloideus ulnae bestimmt. Dies war entscheidend, da die Meßstellen an der Ulna in Prozentsätzen der Knochenlänge festgelegt sind. Der eine Meßquerschnitt lag immer in einem Abstand von 15 % der Ulnalänge proximal des Processus styloideus, der zweite Querschnitt war mit einem Abstand von 33,3 % der Ulnalänge festgelegt. Diese beiden Stellen, also 15 % und 33,3 % der Ulnalänge wurden mit einer senkrecht zur Ulna verlaufenden Markierungslinie versehen.

C A L C A N E U S

Die Meßlinien am rechten bzw. linken Calcaneus wurden so festgelegt, daß die rechte Ferse von lateral, die linke Ferse von medial durchleuchtet werden. Abb. 3 zeigt einen rech-

ten Calcaneus in der Ansicht von lateral. Unter Durchleuchtung wurde nun die kürzeste Verbindungslinie zwischen der oberen Konkavität am Calcaneus und der unteren mit einer Meßlinie auf der Haut markiert. Auf diese Linie wurde sodann von der Fersenspitze aus eine Lotrechte gezogen. Die Länge dieser Senkrechten l und ihr Winkel zur Horizontalen wurden bestimmt und im Untersuchungsblatt vermerkt. Damit war es möglich auch bei eventuellen Wiederholungsmessungen die Meßlinie ohne vorherige Durchleuchtung anzuzeichnen.

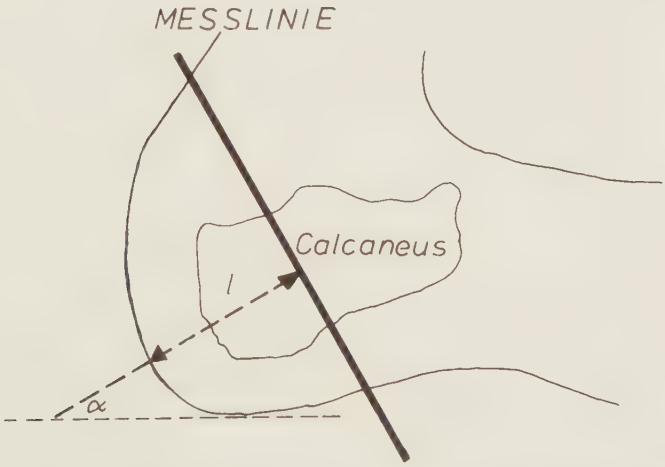

Abb. 3 Festlegung der Meßlinie am rechten Calcaneus unter Durchleuchtung von lateral
l Länge der Lotrechten von Ferse auf Meßlinie
Winkel zwischen der Horizontale und Lot

2.4.2. Röntgenologische Bestimmung der Calcaneusbreite

Die Meßlinie wurde gemäß 2.4.1. am Calcaneus festgelegt und markiert. Im Anschluß daran wurde eine Axialaufnahme des Calcaneus gemacht, um die Breite des Knochens zu bestimmen. Dazu mußten die Patienten ihren Fuß auf eine Röntgenfilmkas-

sette stellen, wobei der Zentralstrahl der Röhre von hinten oben in Richtung der angezeichneten Meßlinie verlief. Der Zentralstrahl wurde dabei meist in einem Winkel von 30° zur Vertikalen eingestellt, wobei der Film-Fokus-Abstand circa 2 m betrug. Die dabei auftretende Vergrößerung von ungefähr 3 % wurde bei der Auswertung entsprechend korrigiert. Bei der Aufnahme mußte besonders darauf geachtet werden, daß die Ferse auflag und nicht seitlich verkantet war, um eine mögliche Überprojektion und damit eine Verfälschung der Calcaneusbreite zu verhindern. Im Rahmen der Auswertung wurde dann auf dem Röntgenbild die Calcaneusdicke d im Abstand l von der Fersenspitze gemessen.

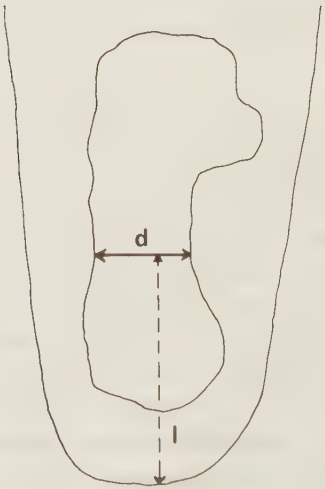

Abb. 4 Axialaufnahme zur Bestimmung der Calcaneusdicke
d Calcaneusdicke im Abstand l von Fersenspitze
l Lotrechte von Fersenspitze auf Meßlinie

2.4.3. Praktische Durchführung der Messung mit der Gamma - Strahlen - Absorptionsmethode

U L N A

Nach Markierung der Meßlinie bei 15 % bzw. 33,4 % der Ulnalänge proximal vom Processus styloideus, wird der rechte bzw. linke Unterarm in ein Wasserbecken, das sich auf einer Meßplattform befand, eingetaucht. Dieses Gefäß besteht aus Plexiglas und ermöglicht auf Grund seiner Abmessungen (Höhe 26 cm, Breite 7 cm) eine ausreichende Fixierung des Unterarmes. Beim Einbringen des Unterarms in das Wasserbecken, muß besonders darauf geachtet werden, daß die Faust möglichst großflächig auf dem Beckenboden aufsitzt. Dadurch kann man es dem Patienten erleichtern, den Arm für die Zeit der Messung ruhig zu halten. Nach dem Eintauchen muß der Unterarm im Wasserbecken so ausgerichtet werden, daß sich die vorher angebrachte Markierungslinie in der Horizontalen befindet. Daran anschließend wird die verstellbare Plattform so fixiert, daß sich die Markierungslinie in der gleichen Höhe befindet wie die J^{125} Quelle und der damit gekoppelte Szintillationszähler. Entlang dieser Markierungslinie wird nun ein Scan gefahren, d.h. Quelle und Szintillationszähler bewegen sich mit konstanter Geschwindigkeit über das Meßobjekt. Das Ergebnis ist eine Absorptionskurve, wobei beim Schreiben der Kurve darauf geachtet werden muß, daß zu beiden Seiten des Knochenabschnittes eine Wasser- bzw. Weichteillinie zu sehen ist. Abb. 5 zeigt die praktische Durchführung dieser Messung an der Ulna:

Abb. 5 Praktische Durchführung der Messung an der Ulna bei einer Patientin

C A L C A N E U S

Nach Markierung der Meßlinie (2.4.1) am Calcaneus wird die Ferse in ein speziell für diese Messung konstruiertes Plexiglasbecken eingebracht. Dazu muß sich der Patient auf eine Bank hinter der Meßplattform setzen und sein Fuß wird nun in Längsrichtung des Meßplatzes in das Wasserbecken gestellt. Dieses Gefäß (Höhe 7 cm, Breite 7 cm) besitzt zusätzlich eine Querverstrebung, die es ermöglicht, daß die Ferse schräg im Wasser steht und sich die Fußsohle auf diese Verstrebung stützen kann. Durch diese Konstruktion wird die Meßlinie, die ja am Stehenden schräg verläuft, parallel zur Plattform, also horizontal eingestellt. Nachdem die Markierungslinie wie bei der Ulnamessung exakt in Höhe der Quellenöffnung mit der verstellbaren Plattform fixiert war, wurde entlang der Meßlinie gemessen und die Adsorptionskurve am Calcaneus aufgezeichnet. Abb. 6 zeigt die praktische Durchführung dieser Messung am Calcaneus.

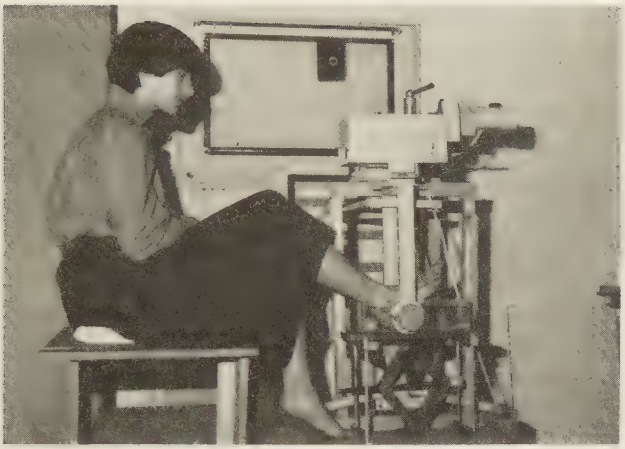

Abb. 6 Praktische Durchführung der Messung am Calcaneus bei einer Patientin.

2.5. AUSWERTUNG DER MESSERGEBNISSE

2.5.1. Auswertung der Absorptionskurven an der Ulna

Die Gammastrahlen-Absorption wird während des ganzen Verlaufes von einem logarithmischen Schreiber in Form einer Absorptionskurve aufgezeichnet. Ausgewertet wurden diese Kurven mit einem Planimeter. In Abb. 7 sind solche Absorptionskurven aus Messungen an der Ulna wiedergegeben, wobei eine normale Kurve einer pathologischen gegenübersteht:

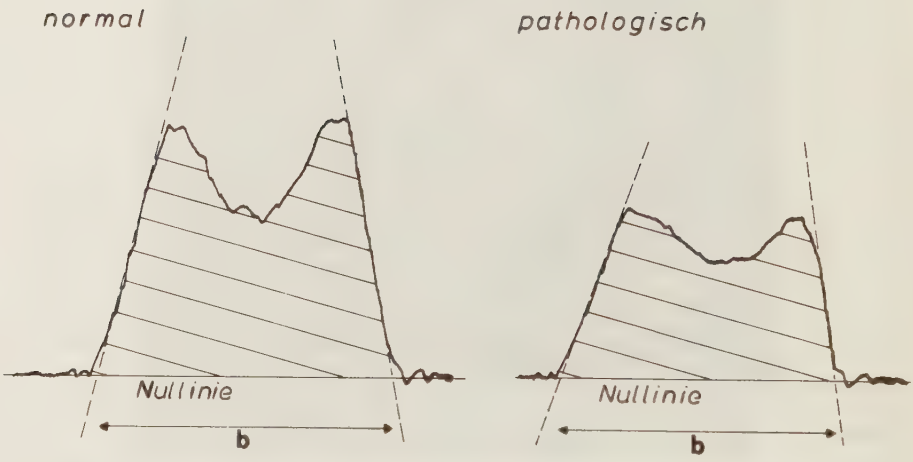

Abb. 7 Normale und pathologische Absorptionskurven an der Ulna

Bevor die Fläche dieser Absorptionskurve bestimmt werden konnte, war es notwendig, bei jeder Kurve eine Nullinie festzulegen. Als Nullinie bei der Ulnamessung ist die horizontale Verbindung zwischen den Weichteillinien definiert. Als ein weiterer Wert mußte an jeder Kurve die Breite b bestimmt werden. Dazu wurden an die Schenkel der Kurven je eine Tangente angelegt und die Strecke, die durch sie aus der Nullinie herausgeschnitten wird, als Breite b bezeichnet. Nach der Festlegung der Nullinie und der Ermittlung der Breite b wurde die Fläche zwischen der Nullinie und der aufgezeichneten Kurve planimetrisch bestimmt. Diese Planimetrie wurde von Hand dreimal durchgeführt und der Mittelwert daraus für die Berechnung des Mineralsalzgehaltes verwendet. Zusammenfassend wurden aus der Absorptionsmessung an der Ulna folgende Werte bestimmt :

Fläche der Absorptionskurve	F_u
Breite der Absorptionskurve	b_u

2.5.2. Auswertung der Absorptionskurven am Calcaneus

Auch an der Absorptionskuve des Calcaneus ist es notwendig, die Fläche und die Breite der Kurve zu bestimmen. Als erster Schritt für diese Auswertung mußte wieder zunächst die Nullinie festgelegt werden, denn sie stellt ja eine der Bezugslinien für die Planimetrie dar. Auch am Calcaneus wurden die Grundlinien miteinander verbunden, wobei sich jedoch eine schräge Grundlinie ergibt. Wie aus Abb. 8 ersichtlich, liegt am Calcaneus auf der Seite der Achillessehne die Bezugslinie tiefer, als auf der anderen Seite. Dies ist bedingt durch eine Fettloge um die Achillessehne, die eine geringere Absorptionsrate besitzt und damit zu einem Abfall der Kurve führt. Die Fläche zwischen dieser eingezeichneten Grundlinie und der Kurve wird nun wieder dreimal planimetrisch bestimmt und ihr Mittelwert errechnet. Als letzter Schritt hat die Berechnung der Breite der Kurve zu erfolgen. Dazu werden wiederum Tangenten an die Kurvenflanken angelegt und jeweils bei 1/3 des schnellen Anstieges der Kurve die beiden gegenüberliegenden Seiten durch eine Linie verbunden. Abb. 8 zeigt die Auswertung einer Absorptionskurve des Calcaneus! Zusammenfassend wurden aus der Absorptionsmessung am Calcaneus folgende Werte bestimmt :

Fläche der Absorptionskurve	F_c
Breite der Absorptionskurve	b_c

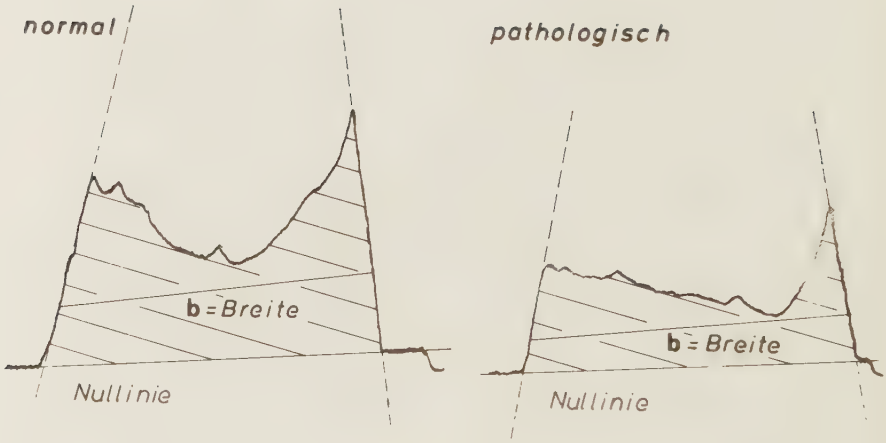

Abb. 8 Normale und pathologische Absorptionskurven am Calcaneus

2.5.3. Auswertung der Axialaufnahme des Calcaneus

Anfertigung und Schema der Axialaufnahme (2.4.2.)

Um den volumenbezogenen Hydroxylgleichwert des Calcaneus berechnen zu können, benötigt man zusätzlich noch die Dicke des Calcaneus. Wenn man die Länge l der Lotrechten zwischen der Fersenspitze und der Messlinie gemessen hat, läßt sich aus der Axialaufnahme ohne Schwierigkeiten die Knochendicke ermitteln, indem man im Abstand l vom Weichteilschatten der Röntgenaufnahme die Dicke d mißt.
Von dem so ermittelten Wert zieht man 1 mm ab und gleicht so den Vergrößerungsfehler von 3 %, der sich auf Grund der Aufnahmetechnik ergibt, aus. Mit Hilfe des Röntgenbildes können wir also folgenden Wert bestimmen :

Dicke des Calcaneus d_c

2.6. EICHUNG DES SYSTEMS

Zur Überprüfung der Genauigkeit des Systems und zur Berechnung des Mineralsalzgehaltes (Bone-Mineral-Content-Wert) wurde zu Beginn jeden Meßtages die Meßapparatur mit einem Referenzsystem nach Heuck (24) geeicht. Dieses Referenzsystem ist aus drei nebeneinander liegenden Treppen aus Hydroxylapatit, eingebettet in einen Kunststoff, aufgebaut. Die Stufenhöhe der drei Treppen ist jeweils gleich, jedoch besitzt jede Treppe eine andere Dichte von Hydroxylapatit (130, 260, 390 mg/ml). Von der Herstellerfirma wurde für das Heuck'sche Referenzsystem ein auf 3 % garantierter wahrer Wert angegeben, was in der Arbeit von Kotz (29) durch Berechnung nachgewiesen wurde.

Bei den hier beschriebenen Messungen fand nur die Treppe mit einer Hydroxylapatitdichte von 260 mg/ml Verwendung. In Längsrichtung dieser Treppe wurde unter den gleichen Bedingungen wie am Calcaneus im Wasserbad ein Scan gefahren, der die in Abb. 9 dargestellte Absorptionskurve sehen wir eine Grundlinie, hier identisch mit der Wasserlinie. Im Verlauf der Absorptionskurve korreliert jede Stufe der Hydroxylapatittreppe mit einem bestimmten Schreiberausschlag in Abb. 9.

Eine Stufenhöhe von 1 cm, die einer Dichte von 260 mg/cm^2 entspricht, bedingt also jeweils einen ganz bestimmten Schreiberausschlag. Mit steigender Stufenhöhe nimmt auch der mittlere Schreiberausschlag nahezu linear zu. Diese Zunahme des Schreiberausschlages bei zunehmender Hydroxylapatitdichte ist entsprechend der steigenden Gammastrahlenabsorption die Grundlage für die Berechnung des Mineralsalzgehalten (s.h. 2.7.).

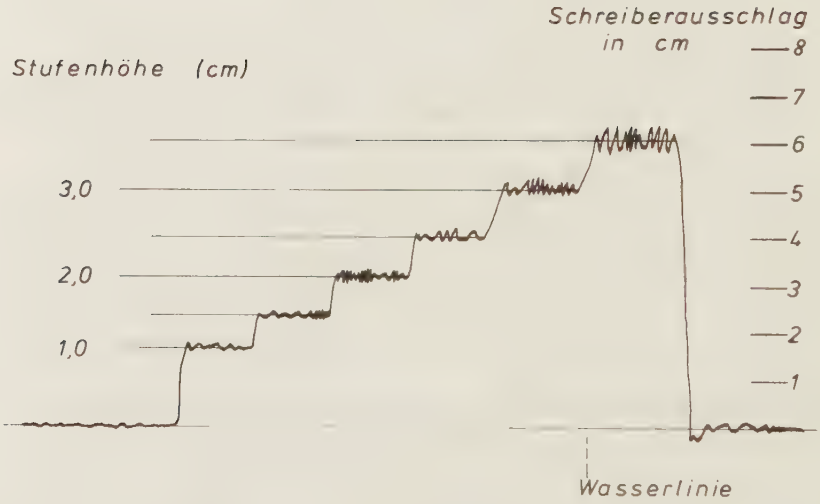

Abb. 9 Absorptionskurve des Heuck'schen Referenzsystems beim Scan in Längsrichtung. Hydroxylapatitdichte 260 mg/ml

2.7. BERECHNUNG DES MINERALSALZGEHALTES (BMC-WERT)

Im Gegensatz zu früheren Versuchsreihen an derselben Meßapparatur wurde bei der vorliegenden Arbeit die Berechnung des Mineralsalzgehaltes mit einem anderen, etwas genaueren Verfahren durchgeführt. Grundlage für die Bestimmungen des Mineralsalzgehaltes (BMC-Wert) in den früheren Arbeiten war die Formel nach Cameron und Sorenson (10).

$$BMC = \frac{s_b}{u_b \cdot s_b - u_s \cdot s_s} \ln \frac{I_o}{I_x} \quad (mg/cm^2)$$

BMC	:	Bone-Mineral-Content
u_b	:	Massenabsorptionskoeffizient des Knochens (bone)
u_s	:	Massenabsorptionskoeffizient des Weichteilgewebes (soft tissue)
I_o	:	Intensität der Strahlung vor Schwächung durch den Knochen
I_x	:	Intensität der Strahlung nach Schwächung durch den Knochen

Mit Hilfe von Eichmessungen wurde dann von Schuster (52) ein konstanter Zahlenwert ermittelt, der dann in Formeln zur Berechnung des BMC-Wertes eingesetzt wurde. Durch die digital-analoge Umwandlung und die logarithmische Verstärkung treten jedoch leichte Abweichungen vom linearen Zusammenhang zwischen Flächendichte und Schreiberausschlag auf, so daß die Verwendung eines Eichfaktors zu kleinen Fehlern führen kann.

Die hier verwendete Methode zur BMC-Wertbestimmung stützt sich direkt auf die Eichkurve des Stufenmodells nach Heuck (s. Abb. 9). Wie unter 2.6. beschrieben, nimmt mit zunehmender Treppenhöhe des Heuckschen Systems auch der Schreiberausschlag zu. Die einzelnen Treppenstufenhöhen entsprechen ganz bestimmten Hydroxylapatitflächendichten :

Stufenhöhe 1 cm	entspricht	260 mg/cm^2 Dichte
Stufenhöhe 2 cm	entspricht	520 mg/cm^2 Dichte
Stufenhöhe 3 cm	entspricht	780 mg/cm^2 Dichte

Aus diesen Zusammenhängen ließ sich das der BMC-Wert-Berechnung zugrundeliegende Schema (s. Abb. 10) entwickeln. Die Abszisse dieses Diagramms bildet die Hydroxylaptitflächendichte (mg/cm^2), die senkrechten Linien entsprechen der jeweiligen Stufenhöhe des Heuck'schen Referenzsystems (1 cm, 1,5 cm, usw.). Auf der Ordinate wird der Schreiberausschlag angetragen.

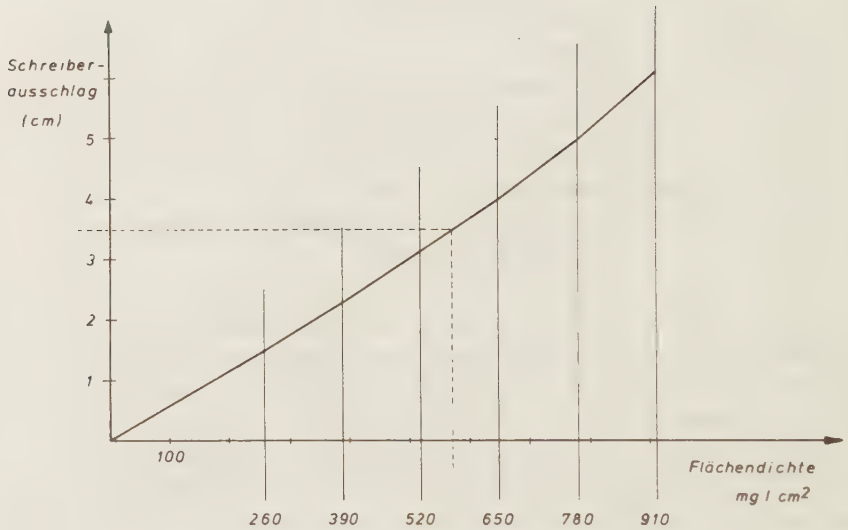

Abb. 10 Eichkurve zur Berechnung des BMC-Wertes. Auftragung der Flächendichte mg/ml gegen Schreiberausschlag.

Der erste Schritt zur Berechnung des BMC-Wertes ist also die Eichmessung am Heuck'schen Referenzsystem zu Beginn jeden Meßtages. Auf der geschriebenen Absorptionskurve (Abb. 9) werden bei jeder Stufe die Linien begradigt und für jede Stufenhöhe der jeweilige Schreiberausschlag in cm gemessen. Dieser Schreiberausschlag für die zugehörige Treppenstufe wird dann in das Schema (Abb. 10) eingetragen. Im nächsten Arbeitsschritt werden diese Punkte miteinander verbunden. Das Ergebnis ist eine Eichkurve für den jeweiligen Meßtag, die zu jedem Schreiberausschlag die entsprechende Flächendichte aufzeigt.

BERECHNUNG DES BMC-WERTES AN DER U L N A

Wie unter 2.5.1. gezeigt, wird aus der Auswertung der Absorptionskurven der Ulna der Wert F_u für die Fläche der Ulna und der Wert b_u für die Breite der Kurve bestimmt. Daraus kann durch einfache Division der mittlere Schreiberausschlag errechnet werden :

$$\text{mittlerer Schreiberausschlag} = \frac{\text{Kurvenfläche}}{\text{Kurvenbreite}} = \frac{F_u}{b_u}$$

An der Eichkurve in Abb. 10 kann man nun leicht für diesen Schreiberausschlag die zugehörige Flächendichte (mg/cm^2) ablesen. Diese Flächendichte entspricht dem Hydroxylapatitäquivalent an der Ulna, bzw. dem BMC-Wert :

Einheit des BMC-Wertes an der Ulna : g / cm^2 (Flächendichte)

BERECHNUNG DES BMC-WERTES AM C A L C A N E U S

Wie an der Ulna wird auch am Calcaneus zuerst mit den Absorptionskurven die Fläche der Kurve F_c und ihre Breite b_c ermittelt (s. 2.5.2.). Es folgt darauf die Berechnung des mittleren Schreiberausschlages :

$$\text{mittlerer Schreiberausschlag} = \frac{\text{Kurvenfläche}}{\text{Kurvenbreite}} = \frac{F_c}{b_c}$$

Wieder wird mit der Eichkurve aus Abb. 10 die mit dem Schreiberausschlag korrelierende Flächendichte (mg/cm^2) bestimmt. Auf Grund der näherungsweise rechteckigen Form des Fersenbeins kann bei der Berechnung des Mineralsalzgehaltes am Calcaneus noch die Dicke berücksichtigt werden. Um einen relevanten Volumenwert zu erhalten, wird die auf der Axialaufnahme bestimmte Dicke b_c des Calcaneus durch die aus der Eichkurve abgelesene Flächendichte dividiert.

$$\text{BMC-Wert am Calcaneus} = \frac{\text{Flächendichte } (mg/cm^2)}{\text{Dicke des Calcaneus } b_c \text{ (cm)}}$$

Einheit des BMC-Wertes am Calcaneus: mg / cm^3 (Volumendichte)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei dieser Berechnung des BMC-Wertes an Ulna und Calcaneus Abweichungen von der Linearität bei der Eichkurve am Heuck'schen Referenzsystem berücksichtigt werden können und so die Mineralsalzwerte noch genauer bestimmt werden können als mit der früher verwendeten Formel nach Sorenson (10).

2.8. METHODENKRITISCHE ERÖRTERUNG

Die mit dieser Meßapparatur und dem beschriebenen Vorgehen mögliche Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse wurde für die Ulna von Nixel (42), für den Calcaneus von Rehbach (45) untersucht. Für die Ulna resultierte bei Wiederholungsmessungen am gleichen Patienten ein Variationskoeffizient von 3 %, für den Calcaneus wurde ein Variationskoeffizient von 4 % ermittelt. Für die Reproduzierbarkeit von Messungen am Referenzsystem (Heuck'sches System' betrug nach Rehbach (45) der Variationskoeffizient sogar nur 2 %. Bei der hier verwendeten Methode ist die Gefahr eines systematischen Fehlers for allem darin zu sehen, daß wir bei der Dichte des Referenzsystems 260 mg/ml als fixen Wert betrachten, obwohl vom Hersteller der Wert mit $\pm$ 3 % garantiert ist. Dadurch kann ein Meßfehler bedingt sein, der bis zu 3 % betragen könnte.
Hingewiesen werden muß außerdem noch auf eine Arbeit von Netter (39) und Gabhard (17), die darlegen, daß der chemische Aufbau des Knochenmineralsalzgehaltes nicht immer dem Hydroxylapatit entsprechen muß, was bei der hiesigen Methode vorausgesetzt wird.

Trotz aller Bemühungen konnte bis jetzt auch noch nicht geklärt werden, wie groß der Einfluß des Knochenmarks in den peripheren Knochen auf die Absorptionskurve ist und in welchen Größenordnungen etwaige Fehler liegen würden. Die Meßwerte stellen daher ein Hydroxyläquivalent dar, ohne daß man daraus direkt auf den absoluten Calciumgehalt schließen dürfte.

3. ZUSAMMENSETZUNG UND AUSWAHL DES PATIENTENKOLLEKTIVS

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 67 Patienten aus der medizinischen Poliklinik München untersucht. Diese Patienten lassen sich nach Grundkrankheiten folgendermaßen aufschlüsseln:

40 Patienten mit Diabetes mellitus
23 Patienten mit chronischer Polyarthritis
4 Patienten mit Hyperparathyreodismus

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für das größte Kollektiv der Diabetes mellitus-Patienten. Dieses Patientenkollektiv mit n=40 wurde nach Durchführung der Gammastrahlen-Absorptionsmessung (s. 2.1. - 2.8.) einer genauen Untersuchung unterzogen, wobei mit Hilfe einer umfangreichen Anamnese und der Bestimmung geeigneter Laborparameter nach ganz bestimmten Erkrankungen gefahndet wurde.

Mit dem hier eingesetzten Verfahren sollen am peripheren Skelett Mineralsalzminderungen (Minderung des Hydroxylapatitäquivalents) aufgedeckt werden, was sich dann in relativ zu niedrigen BMC-Werten ausdrückt. Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob bei dem Kollektiv der Diabetespatienten eine, durch den Diabetes bedingte Mineralsalzminderung auftritt. Dazu mußte bei jedem einzelnen Patienten des Kollektivs untersucht werden, ob er nicht an einer der, in Tabelle 1 dargestellten Erkrankungen litt, die gehäuft mit Osteoporose, also mit Mineralsalzminderung, kombiniert sind.

1. Rheumatische Erkrankungen:
   rheumatisches Fieber
   primär chronische Polyarthritis
2. Hormonelle Erkrankungen:
   Morbus Cushing
   Hyperparathyreodismus
3. Stoffwechsel-Erkrankungen:
   Gicht
4. chronischer Nierenschaden / Lebercirrhose
5. Mangelerkrankungen:
   Vitamin D Mangel
   rein vegetarische Ernährung
   Malabsorptionssyndrom
6. Schilddrüsenüberfunktion
7. Schwangerschaft während des letzten Jahres
8. Frakturen der gemessenen Extremitäten
9. Immobilisation durch Bettlägerigkeit / Lähmung
10. Iatrogene Cortisongabe

Tab. 1 Zusammenfassung von Erkrankungen, die häufig mit Osteoporose kombiniert sind.

Wie oben erwähnt, diente bei jedem Patienten als Verfahren zum Ausschluß einer der in Tab. 1 aufgezählten Krankheiten einmal die Erhebung einer genauen Anamnese, andererseits die Betrachtung bestimmter Laborparameter, die bei den Patienten größtenteils schon auf Grund der routinemäßigen Diagnostik bei Diabetikern vorlagen :

Blutzucker
Kreatinin
Alkalische Phosphatase
Calcium + Phosphor
T_3 / T_4 Schilddrüsenhormon
TSH Wert

Danach wurde zusammen mit dem Diabetologen PD.Dr. med. Dörfler, der alle Diabetespatienten dieses Kollektivs betreute, jeder Patient unter Berücksichtigung der Anamnese und der Laborwerte noch einmal durchgesprochen und auf seine Eig-

nung für das auszuwertende Diabetespatientenkollektiv überprüft.

Dies ergab eine Aufschlüsselung des Patientengutes mit Diabetes mellitus wie folgt :

3.1. WEIBLICHES PATIENTENKOLLEKTIV

Untersucht wurden 22 weibliche Diabetespatientinnen, von denen eine Patientin wegen Hyperthyreose von der Auswertung ausgeschlossen werden mußte. Dies ist in Abb. 11 graphisch dargestellt, wobei hier noch zusätzlich das weibliche Patientengut nach der Art der Therapie des Diabetes mellitus aufgeschlüsselt wurde.(Insulinpflichtig bedeutet die therapeutische Gabe von Insulin länger als 1 Jahr)

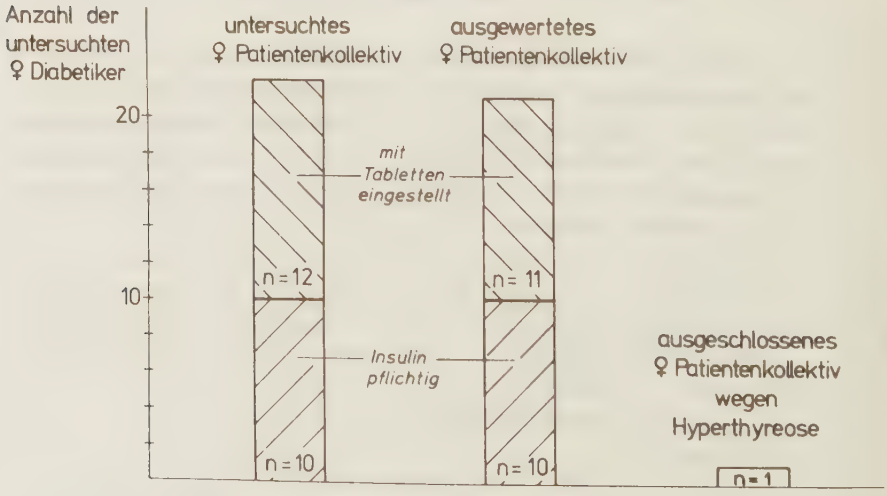

Abb. 11 Aufschlüsselung des untersuchten weiblichen Patientenkollektives mit Darstellung des ausgewerteten Patientengutes und der ausgeschlossenen Patientin

3.1. MÄNNLICHES PATIENTENKOLLEKTIV

Untersucht wurden 18 männliche Diabetespatienten, von denen 3 Patienten wegen anderer möglicher Ursachen einer Osteoporose ausgeschlossen werden mußten. Dies ist in Abb. 12 graphisch dargestellt, wobei genau wie bei den Frauen die Art der Therapie mit in die Darstellung einging.

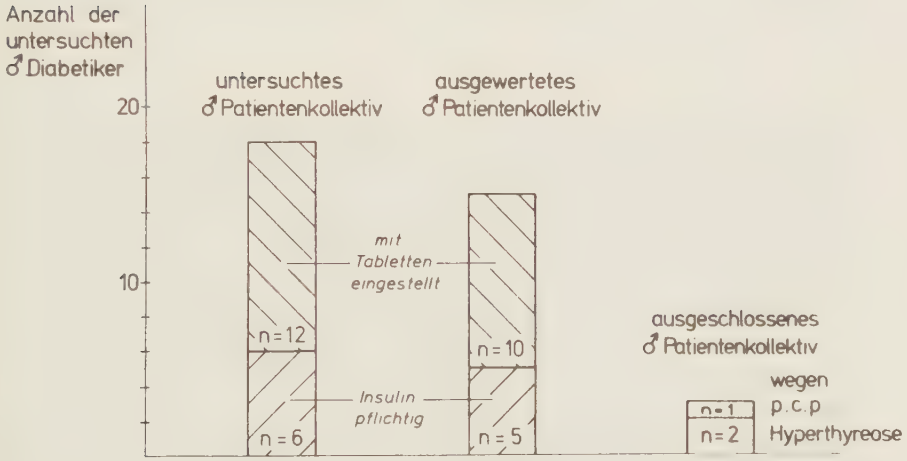

Abb. 12 Aufschlüsselung des untersuchten männlichen Patientenkollektives mit Darstellung des ausgewählten Patientengutes und der ausgeschlossenen Patienten.

4. E R G E B N I S S E

4.1. BMC-WERTE VON NORMALKOLLEKTIVEN

Da die Werte, die bei Messungen mit der Gammastrahlenabsorptionsmethode ermittelt werden, immer abhängig vom Referenzsystem sind, mußten für Untersuchungen am Patienten Normalwerte erarbeitet werden. Als Normalpersonen wurden dabei solche Personen definiert, bei denen Krankheiten, die zu einer Verminderung des Mineralsalzgehaltes führen können, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können.

U L N A

Bei dieser Arbeit über ein Diabetespatientinnenkollektiv wurde die Mineralsalzmessung an der Ulna an zwei Meßstellen durchgeführt (s. 2.4.1.), einmal bei 15 % der Ulnalänge proximal vom Processus styloideus und auch bei 33,3 % der Ulnalänge (Übergang vom mittleren zum distalen Drittel). Als Vergleichsbasis für die Meßergebnisse des Patientenkollektivs an der Meßstelle 15 % der Ulnalänge gibt es das von Nixel (42) mit demselben Gerät untersuchte Normalkollektiv. 110 Personen (58 Männer und 52 Frauen) im Alter von 20 - 75 Jahren wurden dabei für die Ermittlung von Normbereichen des Mineralsalzgehaltes untersucht.

Ein viel umfangreicheres Normalkollektiv verwendeten Ringe et al. (48) zur Erstellung von Normbereichen für den Mineralsalzgehalt (BMC-Wert) an der Ulna. Gemessen wurden dabei 773 gesunde Personen (349 Männer und 424 Frauen) zwischen dem 5. und 97. Lebensjahr. Die Messungen wurden jeweils bei 33,4 % der Ulnalänge durchgeführt, wobei immer die linke Ulna gemessen wurde. Dieses große Normalkollektiv von Ringe (48) mit gesicherten Ulnawerten für jedes Alter und Geschlecht wird in der folgenden Darstellung der Ergebnisse immer wieder

als Vergleichskollektiv verwendet werden, so daß folglich in der Auswertung nur die Meßwerte bei 33,3 % der Ulnalänge berücksichtigt werden.

Bei stichprobenartigen Messungen von 20 Normalpersonen im Alter von 20 - 40 Jahren wurden gleiche Mittelwerte und Streubreiten gefunden wie bei dem Hamburger Kollektiv. Das Altersverhalten, die Unterschiede zwischen Männern und Frauen, sowie die Unterschiede zwischen linker und rechter Seite entsprechen bei der Arbeit von Nixel (42) den Hamburger Ergebnissen. Daher ist der Vergleich mit dem großen Hamburger Normalkollektiv gerechtfertigt.

C A L C A N E U S

Für Vergleichszwecke standen am Calcaneus von Rehbach (45) erhobene Volumenwerte für den Mineralsalzgehalt zur Verfügung. Diese Normalkollektiv beinhaltet 68 Normalpersonen im Alter von 18 - 82 Jahren. Bei den Normalwerten am Calcaneus ist der Unterschied zwischen Männern und Frauen nicht signifikant, so daß bei den BMC-Werten am Fersenbein keine Geschlechteraufteilung vorgenommen wurde.

4.2. VERGLEICH ZWISCHEN DEN DIABETESPATIENTINNEN UND GESUNDEN FRAUEN BEZÜGLICH BMC-WERT

Mit der in Abschnitt 2 beschriebenen Meßmethode wurden 22 Patientinnen gemessen, eine Patientin mußte wegen einer anderen möglichen Ursache einer Mineralsalzminderung (Hyperthyreose) von der Auswertung ausgeschlossen werden. Das Alter der Patientinnen lag zwischen dem 24. und 76. Lebensjahr und das Durchschnittsalter betrug 60,81 Jahre (Standardabweichung $s = 15,2$).

4.2.1. Vergleich der BMC-Werte an der Ulna bei Diabetespatientinnen

Um die Lage der BMC-Werte an der Ulna im Vergleich zu den Normalwerten zu veranschaulichen, wurden in Abb. 13 die Normbereiche des Mineralsalzgehaltes an der Ulna in Abhängigkeit vom Alter graphisch mit Mittelwert x und doppelter Standardabweichung (+2s, -2s) aufgetragen. Die Graphik verdeutlicht die Altersabhängigkeit des BMC-Wertes an der Ulna, wobei zu sehen ist, wie mit zunehmendem Alter die Normbereiche des Mineralsalzgehaltes deutlich absinken.

Zusätzlich wurden nun bei dem weiblichen Kollektiv die an der Ulna gemessenen Werte eingetragen.

- o insulinpflichtig (länger als 1 Jahr)
  mit Tabletten eingestellt.

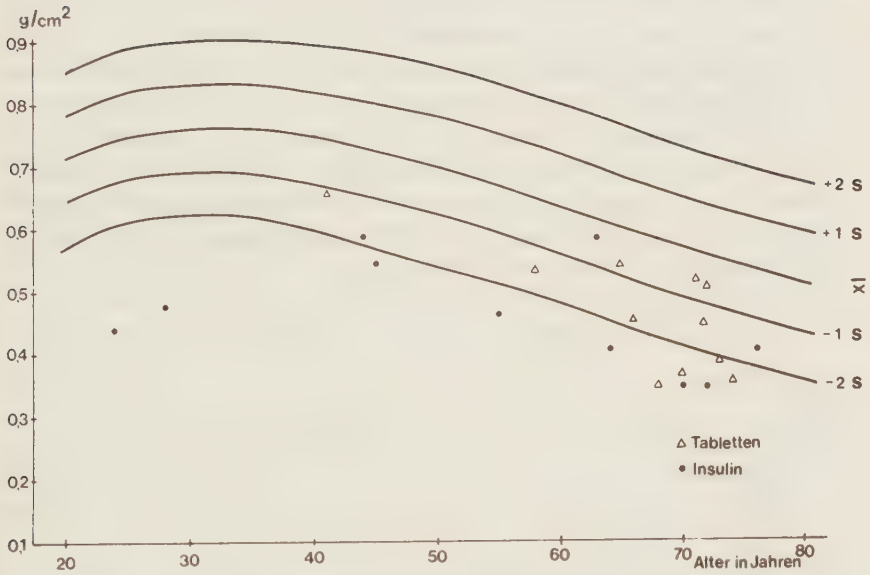

Abb. 13 BMC-Ulnawerte bei weiblichen Diabetikern in Abhängigkeit vom Alter. Die BMC-Normbereiche sind mit Mittelwert $\bar{x}$ und zweifacher Standardabweichung s dargestellt

Aus der vorstehenden Abb. 13 ist ersichtlich, daß der größte Anteil der Patientinnen mit ihren BMC-Werten in dem Bereich unterhalb der 2s-Grenze liegt (52,5 % der weiblichen Diabetiker). Die Werte der übrigen Patientinnen verteilen sich auf den Bereich, einmal zwischen Mittelwert $\bar{x}$ und - 1s und den Bereich von der -1s zur -2s Grenze. Der Bereich unterhalb der doppelten Standardabweichung, der in Abb. 13 unterhalb der 2s Linie beginnt, wird als pathologischer Bereich gewertet. Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich bei Frauen aus der Lage der BMC-Ulnawerte im Vergleich zu den Normalbereichen (s. Abb. 13) ergibt, daß die Diabetespatientinnen im unteren Normbereich und fast zur Hälfte im pathologischen Bereich zu liegen kommen.

Um einen noch genaueren Vergleich zwischen dem Normalkollektiv und dem Diabetespatientinnenkollektiv zu ermöglichen wurden die Patientinnen in drei Altersgruppen aufgegliedert. Dabei entfiel auf die verschiedenen Gruppen (20 - 30 Jahre, 40 - 60 Jahre, 60 - 80 Jahre) eine unterschiedliche Patientenanzahl, die größte Gruppe bildeten, wie es auf Grund des Durchschnittsalters von 60,81 Jahren zu erwarten war, die 60 - 80-jährigen mit einer Anzahl von n = 14. Für die nachfolgende Abb. 14 wurden nun in den einzelnen weiblichen Altersgruppen die BMC-Mittelwerte errechnet und graphisch als Säule aufgetragen.

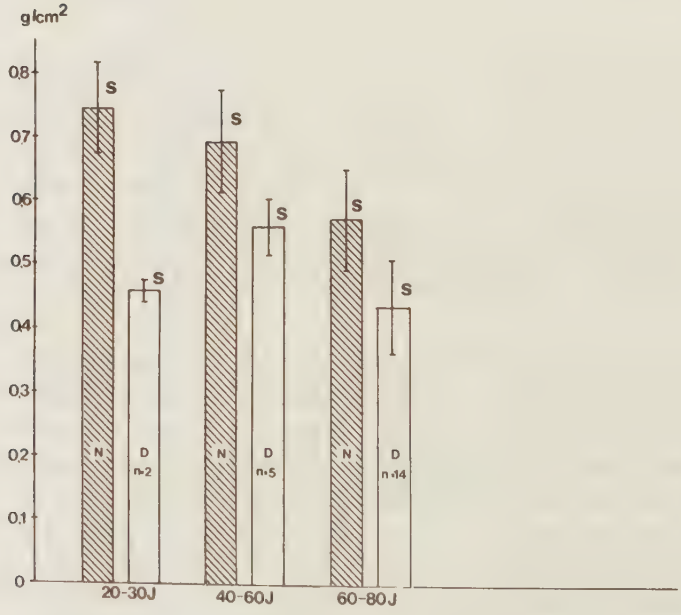

Abb. 14 Vergleich der BMC-Mittelwerte der Ulna zwischen dem Normalkollektiv und Diabetespatientinnen (D) in drei verschiedenen Altersgruppen
s = einfache Standardabweichung
(N) Normalkollektiv (D) Diabetespatientinnen

Aus Abb. 14 geht hervor, daß in allen Altersgruppen die Mittelwerte des BMC-Ulna im Vergleich zu den Normalwerten erheblich erniedrigt sind. Am größten ist die Abweichung in der Gruppe von 20 - 30 Jahren (diese hat auf Grund der geringen Patientenzahl eine sehr kleine Standardabweichung). Hier sind die Mittelwerte der Diabetespatientinnen um 38,9 % gegenüber den Normwerten reduziert. Die Unterschiede der Mittelwerte in den altersgemäß höher liegenden Gruppen sind wesentlich geringer, sie liegen um 20 %.
Um diesen Sachverhalt zu verdeutlichen wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen des BMC-Wertes an der Ulna der Diabetespatientinnen mit denen der alters- und geschlechtsentsprechenden Normalbevölkerung in sogenannten t - Tests verglichen.

In Tab. 2 ist diese statistische Auswertungsform mit ihren Ergebnissen gezeigt. In dieser Tabelle bedeuten wie in jeder folgenden :

$\bar{x}$ den BMC-Mittelwert an der Ulna (b/cm^2)
s den 1 Sigmabereich
n die Anzahl der Personen

Aus dieser Tabelle geht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 % hervor, daß in allen Altersgruppen die mittleren BMC-Werte der Diabetespatientinnen erheblich unter denen der gleichaltrigen gesunden Frauen liegen, d.h. bei den Patientinnen läßt sich eine signifikante Erniedrigung des BMC-Ulna feststellen.

Die graphische Darstellung der auf die Normgrenzen bezogenen prozentualen BMC-Wertverteilung folgt in Abschnitt 4.2.3., wo besonders die Verteilung Ulna / Calcaneus im Vergleich untersucht werden.

	Frauen im Alter von 20-30 Jahren	Frauen im Alter von 40-60 Jahren	Frauen im Alter von 60-80 Jahren
NORMAL-KOLLEKTIV			
$\bar{x}$ g/cm^2	0,745	0,691	0,570
s	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,08	$\pm$ 0,08
DIABETES-PATIENTINNEN			
n	2	5	14
$\bar{x}$ g/cm^2	0,458	0,558	0,443
s	0,017	0,044	0,077
t - Wert	5,74	3,325	5,73
Freiheitsgrade v	23	63	62
Irrtumswahrscheinlichkeit	0,0005	0,0025	0,0005
SIGNIFIKANZ	JA	JA	JA

Tab. 2 Ergebnisse der t-Tests, mit denen die BMC-Mittelwerte an der Ulna und Standardabweichungen der Diabetespatientinnen und der altersentsprechenden Frauen miteinander verglichen wurden.

4.2.2. Vergleich der BMC-Werte am Calcaneus bei Diabetespatientinnen und beim Normalkollektiv

Entsprechend der Abb. 13 für den BMC-Ulna wurden auch für den Calcaneus die Normalbereiche des BMC-Calcaneus mit jeweils doppelter Standardabweichung in Abhängigkeit vom Alter aufgezeichnet :

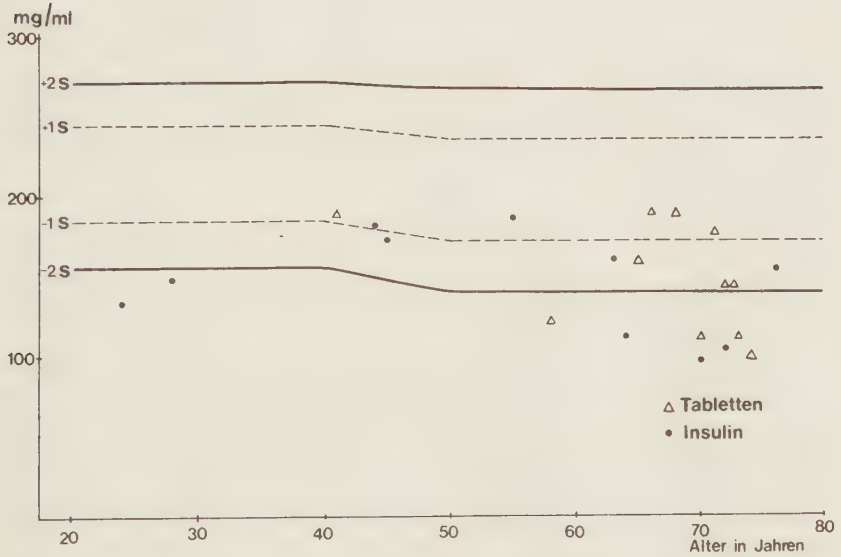

Abb. 15 BMC-Calcaneuswerte bei weiblichen Diabetikern in Abhängigkeit vom Alter. Die BMC-Normbereiche sind mit Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung dargestellt.

In diese Graphik wurden nun die bei den Patientinnen gemessenen Mineralsalzwerte am Calcaneus eingezeichnet und damit ihre Lage zu den Normbereichen veranschaulicht : Bei dieser Abb. 15 fällt sofort auf, daß entsprechend den BMC-Ergebnissen bei der Ulna wieder ein großer Teil (42,9 %) der Patientinnen mit ihren BMC-Calcaneuswerten unterhalb der 2s Grenze liegt, was als pathologisch zu werten ist. Die Werte der

übrigen Patientinnen verteilen sich alle auf den unteren Bereich der Normalverteilung, einmal zwischen den Grenzen $\bar{x}$ und -1s, und noch zwischen -1s und -2s. Der Durchschnitt der Mineralsalzwerte aller weiblichen Diabetiker ist also gegenüber der entsprechenden Normbevölkerung erniedrigt.
Um diesen Sachverhalt quantifizieren zu können, wurden die weiblichen Diabetiker für die Auswertung der Ergebnisse am Calcaneus in zwei Gruppen (20 - 50 Jahre, 50 - 75 Jahre) eingeteilt, wobei die meisten Patientinnen in die Gruppe von 50 - 75 Jahre entfielen. (s. Abb. 16)

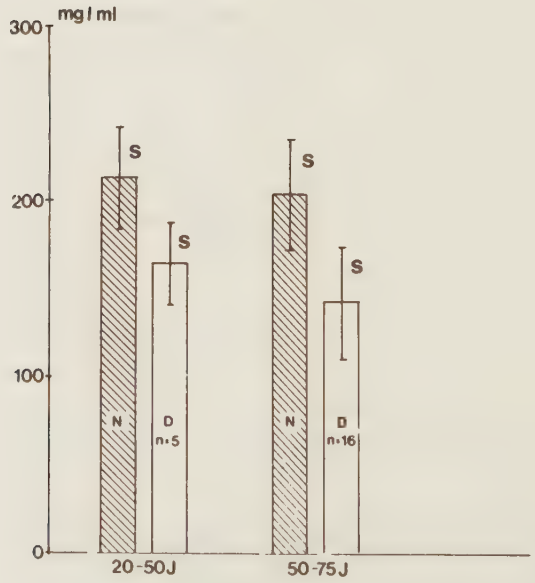

Abb. 16 Vergleich der BMC-Mittelwerte am Calcaneus zwischen Normalkollektiv (N) und Diabetespatientinnen (D) in zwei verschiedenen Altersgruppen

In den einzelnen Altersgruppen wurde entsprechend 4.2.1. der BMC-Mittelwert am Calcaneus errechnet und zu den entsprechenden Mittelwerten des Normalkollektivs in Beziehung gesetzt. In Abb. 16 wird dies mit Hilfe eines Säulendiagrammes veranschaulicht.
Diese Abbildung zeigt auf, daß genauso wie an der Ulna die Diabetespatientinnengruppen (D) gegenüber den gesunden Frauen (N) mit ihren BMC-Mittelwerten deutlich niedriger liegen. So wurden für den Mittelwert bei der Altersgruppe von 50 - 75 Jahren für die gesunden Frauen ein BMC von 204 mg/ml, für die weiblichen Diabetiker ein BMC von 142,2 mg/ml ermittelt. Um di Signifikanz dieses Unterschiedes für den Calcaneus zu bestimmen wurde für beide Altersgruppen eine statistische Auswertung mit Hilfe des t-Tests durchgeführt.

	Frauen im Alter von 20-50 Jahren	Frauen im Alter von 50-75 Jahren
NORMALKOLLEKTIV		
$\bar{x}$ g/cm^2	214	204
s	29	32
DIABETES-PATIENT.		
n	5	16
$\bar{x}$ g/cm^2	165,8	142,2
s	23,4	32,6
t-Wert	3,57	5,94
Freiheitsgrade v	46	38
Irrtumswahrscheinlichkeit	0,0005	0,0005
SIGNIFIKANZ	JA	JA

Tab. 3 Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die Mittelwerte am Calcaneus der Diabetespatientinnen und der gesunden Frauen verglichen wurden.

Nach statistischer Analyse der Meßergebnisse am Calcaneus war bei beiden Patientinnengruppen der t-Test hoch signifikant mit einer sehr geringen Irrtumswahrscheinlichkeit. Dies unterstützt die oben stehenden Aussagen, die zu der Verteilung der BMC-Calcaneus Einzelwerte bei den Diabetespatientinnen (s. Abb. 15) gemacht worden waren.

Im Vergleich zur gesunden weiblichen Normalbevölkerung sind die BMC-Calcaneuswerte bei den Patientinnen mit Diabetes mellitus signifikant erniedrigt und ein erheblicher Anteil der Werte liegt unterhalb der 2s Grenze des Normbereiches.

4.2.3. Prozentuale Verteilung der BMC-Werte an Ulna und Calcaneus auf Normbereiche bei Diabetespatientinnen

Für die folgenden Untersuchungen wurde vorausgesetzt, daß die Verteilung der BMC-Werte gesunder Personen (hier Frauen) der Gauß'schen Normalverteilung entspricht. In Abb. 17 sehen wir auf der unteren Bildhälfte nebeneinander diese zwei Gauß'schen Normalverteilungskurven, für die Ulna sowie auch für den Calcaneus. Dabei ist auf der Ordinate jeweils die Häufigkeit in 4 angezeichnet, auf der Abszisse sehen wir die Markierung $\bar{x}$ für den Mittelwert, s für die Standardabweichung. Für die Normalverteilung nach Gauß gilt, daß sich in jedem Normalbereich die Werte nach ihrer Häufigkeit folgendermaßen gruppieren :

$\bar{x}$ ....+1s	und	$\bar{x}$ ....-1s	je 34 % der gesunden Frauen
+1s....+2s	und	-1s....-2s	je 14 % der gesunden Frauen
x > 2s	und	x < -2s	je 2 % der gesunden Frauen

Bezogen auf diese Normalbereiche nach Gauß wurden nun darüber zum Vergleich die prozentualen BMC-Wertverteilungen des Patientengutes dargestellt.

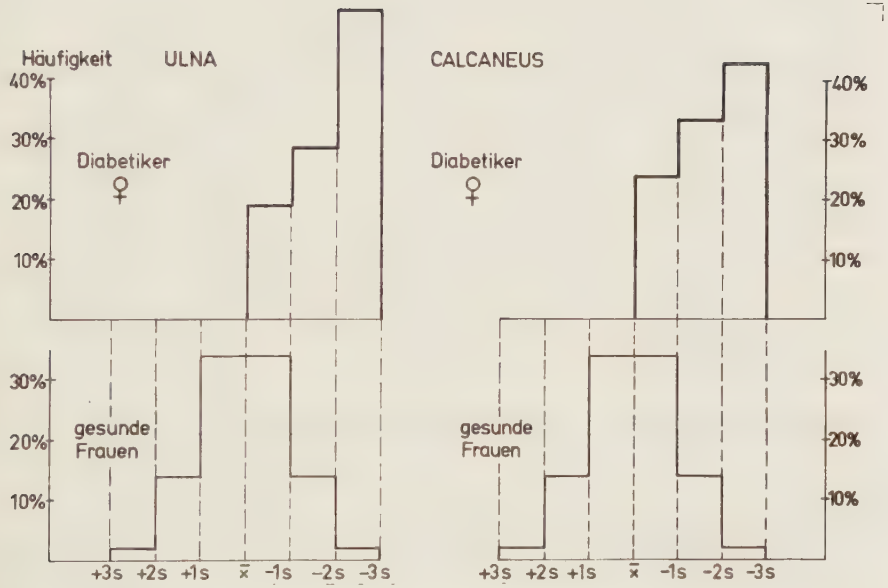

Abb. 17 Prozentuale Verteilung der BMC-Werte gesunder Frauen und der Diabetespatientinnen auf die 1s, 2s, 3s Normbereiche

Aus dieser Graphik ist deutlich erkennbar, daß bei den weiblichen Diabetikern die BMC-Werte ganz anders verteilt sind:

Bei allen Patientinnen liegen die BMC-Werte an Ulna und Calcaneus in dem Bereich unterhalb des Mittelwertes $\bar{x}$ (s. BMC-Wert Einzeldarstellung Abb. 15 + Abb. 13), was einer Verschiebung nach rechts entspricht.

Der größte Anteil liegt an Ferse und Elle in dem Bereich unterhalb der 2s-Grenze, was als pathologisch angesehen werden muß.

An der Ulna ist der Anteil der Patientinnen, die in den Bereich kleiner als 2s fallen, größer als der am Calcaneus, d.h. es gibt mehr pathologische Ulnawerte.

Beim Vergleich dieser BMC-Verteilungskurven von Ulna und Calcaneus läßt sich für das ganze Patientenkollektiv aus Abb. 17 eine gute Korrelation zwischen der pathologischen Mineralsalzminderung am Calcaneus und an der Ulna erkennen.

Da man jedoch aus dieser Graphik nicht entnehmen kann, wie gut nun an jeder einzelnen Patientin ihr Ulna- und Calcaneuswert miteinander korrelieren, wurden in Tab. 4 alle Patientinnen mit abgekürztem Namen aufgelistet. Bei jeder Patientin wurde das Alter, die Diabetesdauer und die gemessenen BMC-Werte für Elle und Fersenbein eingetragen. Zusätzlich wurde für alle Mineralsalzwerte festgestellt, in welchem Normbereich sie liegen (s. Abb. 13, 15).

Diese Lage wurde mit 3 Symbolen veranschaulicht :

+	Lage im Bereich	$\bar{x}$ .....-1s
++	Lage im Bereich	-1s.....-2s
+++	Lage im Bereich	$\bar{x} < -2s$

In Tabelle 4, die auch die für die folgenden Abschnitte wesentlichen Informationen enthält, wurden die Patientinnen, die sowohl an der Ulna, als auch am Calcaneus Werte unterhalb der 2s-Grenze aufwiesen, schwarz umrandet. Nur bei Ulna, bzw. Calcaneus auftretende pathologische Werte wurden mit einem kleinen Kästchen versehen.

Insgesamt fanden sichim Diabetikergut 8 Patientinnen im Alter von 24 - 74 Jahren, das entspricht einem Prozentsatz von 38 %, die sowohl an der Ulna, als auch am Calcaneus Werte unterhalb der 2s-Grenze der Normalverteilung aufwiesen. Diese pathologischen Werte werden in den folgenden Abschnitten Gegenstand der Erörterung sein.

Zusätzlich wurden noch 4 Patientinnen gefunden, die nur an einer peripheren Meßstelle erniedrigte BMC-Werte aufwiesen (über Korrelation Ulna-Calcaneus s. Abschnitt 5).

	NAME	ALTER	anamn. Diabetes-dauer	BMC Calcaneus mg/ml	+ (x→-s) ++ (-s→-2s) +++ (-2s→-3s)	BMC Ulna g/cm^2	+ ++ +++ ≤ 2s
INSULIN	B.E.	76	20	97,3	+ + +	0,347	+ + +
	B.B.	24	18	134,6	+ + +	0,441	+ + +
	J.E.	28	4	148,4	+ + +	0,475	+ + +
	G.U.	64	13	112,6	+ + +	0,432	+ + +
	B.S.	72	16	104,6	+ + +	0,344	+ + +
	M.C.	63	11	161	+ +	0,583	+
	G.B.	76	23	156,4	+ +	0,407	+ +
	K.J.	44	17	182	+ +	0,588	+ +
	S.K.	45	30	174,4	+ +	0,548	+ + +
	B.E.	55	26	186	+	0,462	+ + +
TABLETTEN	S.P.	70	6	112	+ + +	0,372	+ + +
	G.T.	73	14	112,6	+ + +	0,391	+ + +
	G.M.	74	13	99,6	+ + +	0,361	+ + +
	B.A.	58	17	123,3	+ + +	0,535	+ +
	B.R.	68	25	190	+	0,348	+ + +
	D.E.	41	2	190	+ +	0,658	+ +
	S.W.	72	8	145,1	+ +	0,452	+ +
	S.E.	65	8	159,3	+ +	0,544	+
	S.H.	72	15	145,7	+ +	0,514	+
	D.J.	66	12	190,9	+	0,456	+ +
	H.K.	71	27	179,2	+	0,520	+

Tab. 4 Tabellarische Übersicht der gemessenen BMC-Werte bei weiblichen Diabetikern

4.3. VERGLEICH ZWISCHEN DEN DIABETESPATIENTEN UND GESUNDEN MÄNNERN BEZÜGLICH BMC-WERT

18 männliche Diabetespatienten wurden mit der Gammastrahlenabsorptionsmethode untersucht, 3 Patienten konnten wegen Hyperthyreose und auch wegen des Verdachtes einer primär chronischen Polyarthritis nicht ausgewertet werden. Das Durchschnittsalter der männlichen Diabetiker betrug 61,4 Jahre mit einer Standardabweichung s = 15,2 Jahre (Durchschnittsalter der Frauen 60,8 Jahre). Der jüngste Patient war 22 Jahre, der älteste Patient 74 Jahre alt.

4.3.1. Vergleich der BMC-Werte an der Ulna bei männlichen Diabetiker

In der gleichen Weise wie bei den Untersuchungen an der Ulna (s. 4.2.1.) wurden auch bei den Männern die Normbereiche des Mineralsaltzgehaltes mit Mittelwert $\bar{x}$ und doppelter Standardabweichung +2s / -2s in Abhängigkeit vom Alter aufgetragen (s. Abb. 18). Die an der Elle gemessenen Werte wurden altersabhängig in dieses Diagramm eingetragen und damit ihre Lage zu den Normbereichen veranschaulicht.

Aus Abb. 18 wird deutlich (s. Abb. 13), daß sich alle Patienten mit ihren Ulnawerten auf die unteren Normbereiche und das Feld unterhalb der 2s-Grenze verteilen. Die Werte, die als pathologisch einzustufen sind ($\bar{x}$ -2s), machen bei dem männlichen Patientengut zusammen einen Anteil von 33,3 % aus. Die restlichen 66,7 % verteilen sich auf die Bereiche $\bar{x}$....-1s und -1s....-2s.

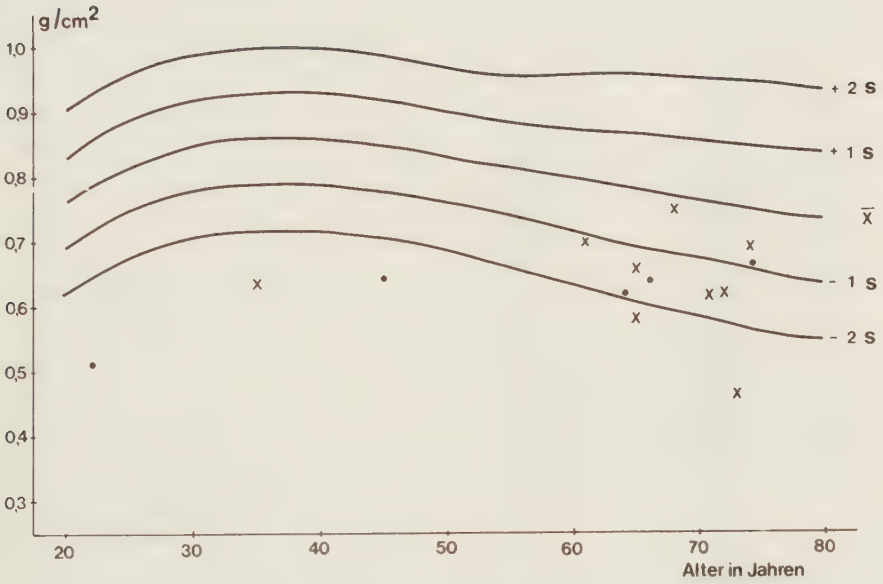

Abb. 18 BMC-Ulnawerte bei männlichen Diabetikern in Abhängigkeit vom Alter. BMC-Normbereiche mit Mittelwert x und Standardabweichung s

Nach Aufteilung der männlichen Patienten in 2 Altersgruppen (20 - 50 Jahre und 60 - 80 Jahre) wurden die jeweiligen Gruppenmittelwerte des BMC-Ulna errechnet; in Beziehung zu den Gruppenmittelwerten des Normalkollektivs gesetzt ergibt sich folgendes Säulendiagramm in Abb. 19.

Abb. 19 zeigt, daß in beiden Diabetes-Altersgruppen die Mittelwerte des BMC-Ulna deutlich erniedrigt sind, wobei der Unterschied besonders in der Altersgruppe 20 - 50 Jahre auffällt. Hier beträgt die Differenz zwischen dem BMC-Mittelwert der gesunden Männer einerseits und dem der Diabetespatienten 28,8 %. In der Gruppe höheren Alters ist der Unter-

schied geringer (18 %).

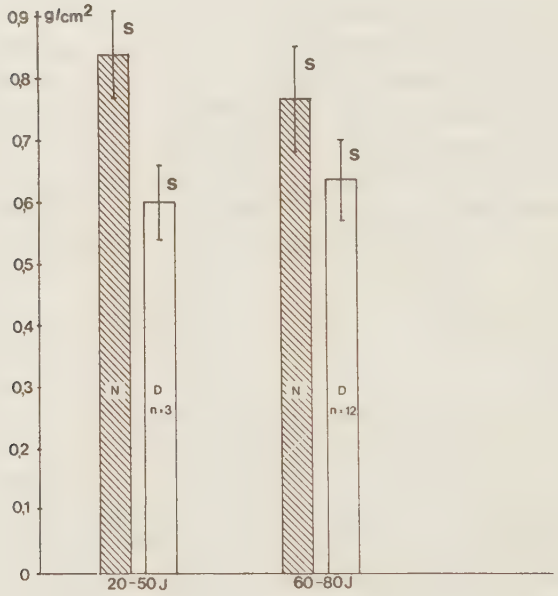

Abb. 19 Vergleich der BMC-Mittelwerte der Ulna zwischen Normalkollektiv (N) und männlichen Diabetikern (D) in den zwei Altersgruppen

Um genau zu überprüfen, ob diese Differenzen signifikant sind, d.h. zu testen, ob ein relevanter Unterschied zwischen gesunden Männern und den Patienten besteht, wurden wieder t-Tests eingesetzt. Diese vergleichen die BMC-Ulna Mittelwerte und die Standardabweichungen bei den Diabetikern mit denen der altersentsprechenden Normalbevölkerung. In Tab. 5 sehen wir die Ergebnisse dieser Signifikanztestungen.

Bei beiden Altersgruppen war für die Ulna dieser Unterschied bei den Kollektiven hoch signifikant mit einer sehr geringen Irrtumswahrscheinlichkeit. Zusammenfassend ist für die Ulnamessungen bei männlichen Diabetikern festzustellen, daß die

Ulna-BMC-Werte gegenüber den Werten der vergleichbaren Normalbevölkerung s i g n i f i k a n t reduziert sind. Ein Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Diabetikern folgt in Abschnitt 4.3.4.

	Männer im Alter von 20-50 Jahren	Männer im Alter von 60-80 Jahren
NORMALKOLLEKTIV		
$\bar{x}$ g/cm^2	0,84	0,766
s	0,07	0,09
DIABETES-PATIENTEN		
n	3	12
$\bar{x}$ g/cm^2	0,598	0,634
s	0,061	0,068
t-Wert	5,85	4,81
Freiheitsgrade v	51	70
Irrtumswahrscheinlichkeit	0,0005	0,0005
SIGNIFIKANZ	JA	JA

Tab. 5 Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die Mittelwerte an der Ulna der Diabetespatienten und gesunder Männer verglichen werden.

4.3.2. Vergleich der BMC-Werte am Calcaneus bei Diabetespatienten und bei gesunden Männern

Entsprechend Abb. 15 bei Frauen wurden auch die Normbereiche des BMC-Calcaneus für Männer mit zweifacher Standardabweichung altersabhängig in Abb. 20 aufgetragen.

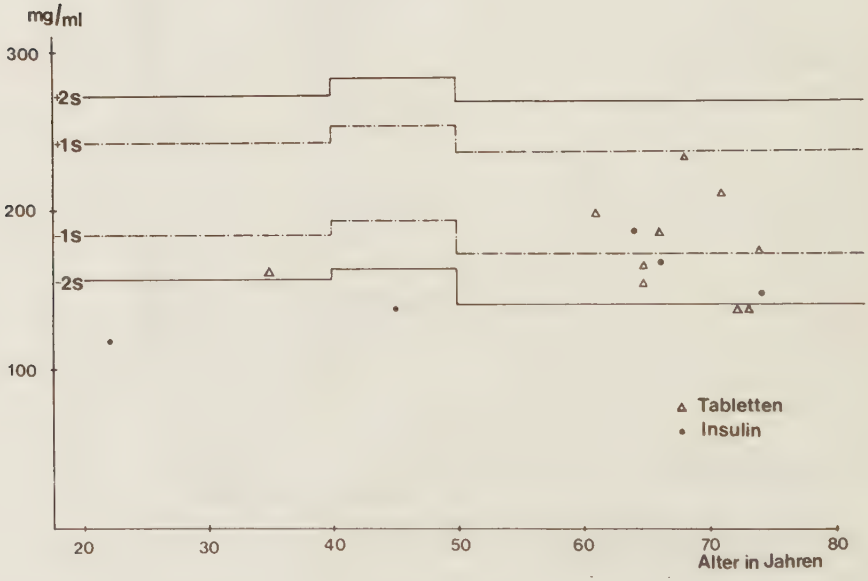

Abb. 20 BMC-Calcaneuswerte bei männlichen Diabetikern in Abhängigkeit vom Alter. BMC-Normbereiche mit Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s

Die Patienten, die mit den Symbolen für einen tabletteneingestellten Diabetiker und für einen insulinpflichtigen Diabetiker eingezeichnet wurden, sind auch wieder großenteils im unteren Bereich der Normalverteilung zu finden, ein paar sind jedoch im Bereich $\bar{x}$....+1s anzutreffen. Die Mineralsalzwerte, die sich unterhalb der pathologischen 2s-Grenze

gruppieren, machen bei den männlichen Diabetikern zusammen einen Anteil von 26,7 % gegenüber 42,8 % bei Frauen aus. Um diesen Sachverhalt noch deutlicher darstellen zu können, kommt in Abb. 21 ein Säulendiagramm (s. Abb. 16) zur Anwendung. Entsprechend der Auswertung an der Ulna, wurden die gleichen Altersgruppen gebildet und die BMC-Gruppenmittelwerte bei gesunden Männern und bei Diabetikern errechnet und graphisch aufgetragen.

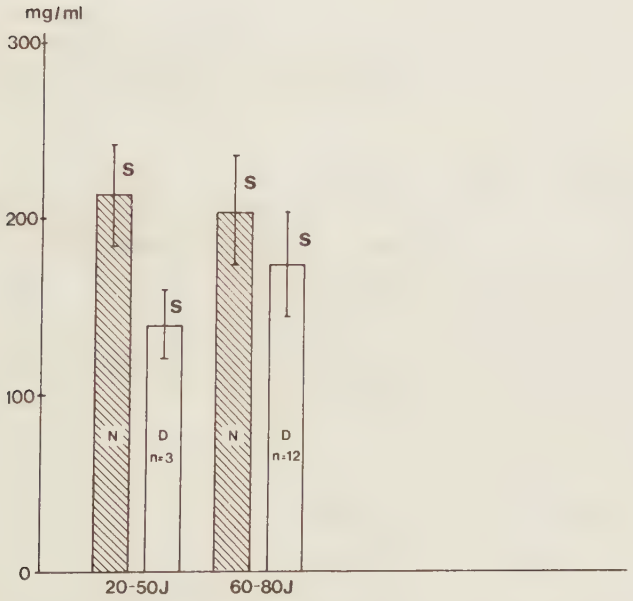

Abb. 21 Vergleich der BMC-Mittelwerte am Calcaneus zwischen Normalkollektiv (N) und männlichen Diabetikern (D) in den 2 Altersgruppen

Die Folgerung aus dieser Darstellung des Vergleichs der BMC-Gruppenmittelwerte ist die gleiche wie die an der Ulna. In der Altersgruppe von 20 - 50 Jahren ist die BMC-Differenz zwischen den Diabetikern und den gesunden Männern größer als

die in der Gruppe höheren Alters. Der Frage, ob diese Unterschiede zwischen dem untersuchten männlichen Patientengut und der altersentsprechenden Normalbevölkerung noch signifikant sind, wurde mit Hilfe von t-Testen nachgegangen (s. Tab. 6).

	Männer im Alter von 20 - 50 Jahren	Männer im Alter von 60 - 80 Jahren
NORMALKOLLEKTIV		
$\bar{x}$ g/ cm^3	214	204
s	29	32
DIABETESPATIENTEN		
n	3	12
$\bar{x}$ g/ cm^3	139	174,4
s	20,3	30,56
t-Wert	4,385	2,654
Freiheitsgrade v	44	34
Irrtumswahrscheinlichkeit	0,0005	0,01
SIGNIFIKANZ	JA	JA

Tab. 6 Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die Mittelwerte am Calcaneus der Diabetespatienten und der gesunden Männer verglichen wurden.

Aus Tab. 6 geht für die jüngeren Altersgruppen mit einer minimalen Irrtumswahrscheinlichkeit hervor, daß der Unterschied in den BMC-Mittelwerten zwischen Diabetikern und Normalpersonen hoch signifikant ist. Für die Altersgruppe von 60 - 80 Jahren dagegen errechnet sich auf Grund der wesentlich kleineren Differenz in den BMC-Werten, eine wesentlich höhere Irrtumswahrscheinlichkeit. Die genaue prozentuale Verteilung der BMC-Werte auf die Normbereiche ist Gegenstand von Abschnitt 4.3.3.

4.3.3. Prozentuale Verteilung der BMC-Werte an der Ulna und Calcaneus auf die Normbereiche bei männlichen Diabetikern

In der gleichen Weise wie bei den Frauen, wurde für die folgende Abb. 21 angenommen, daß sich die BMC-Werte gesunder Männer gemäß einer Gauß'schen Normalverteilungskurve verteilen (s. 4.2.3). In der unteren Hälfte der Abb. 21 wurden diese Gauß'schen Normalverteilungskurven für Ulna und Calcaneus aufgetragen und darüber zum Vergleich die prozentuale BMC-Wertverteilung des männlichen Patientengutes angetragen.

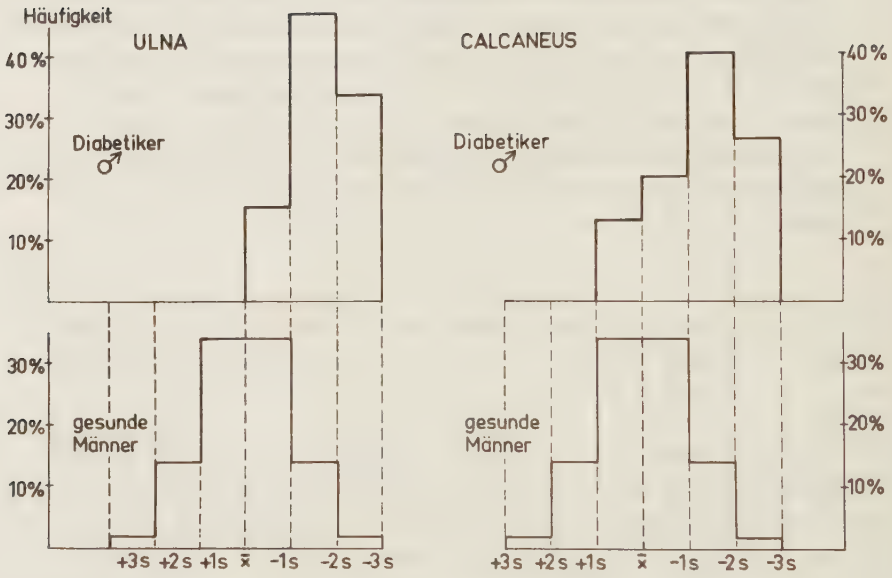

Abb. 22 Prozentuale Verteilung der BMC-Werte gesunder Männer und der Diabetiker auf die 1s, 2s, 3s Normalbereiche

Anhand dieser Graphik, die die BMC-Wertverteilung der Diabetiker an Ulna und Calcaneus zur Normalverteilung in Beziehung setzt, lassen sich folgende Aussagen treffen.

An der Ulna liegen die BMC-Werte zu 100 %, am Calcaneus zu 86,7 % in dem Bereich unterhalb des Mittelwertes $\bar{x}$. (bei dem Normalkollektiv kommen hier 50 % zu liegen)

Die ganze Verteilungskurve ist stark nach rechts verschoben. Der größte Anteil der Diabetespatienten kommt sowohl am Calcaneus, als auch an der Elle in dem Bereich -1s....-2s zu liegen, also im unteren Normbereich. In der Häufigkeitsverteilung, bezogen auf die Normalbereiche korrelieren Ulna und Calcaneus gut.

Um die Korrelation des BMC an der Ulna und Calcaneus zeigen zu können, wurden die Patienten in Tab. 7 aufgelistet und die Lage der jeweiligen BMC-Werte hinsichtlich der Normalverteilung mit +, ++, +++ skizziert (s. 4.2.3.). Aus Tab. 7 geht hervor, daß bei der Auswertung der Meßergebnisse 3 männliche Patienten festgestellt wurden, die mit ihren BMC-Werten sowohl am Calcaneus als auch an der Ulna unterhalb der pathologischen 2s-Grenze liegen (die entsprechenden Patienten sind in Tab. 7 schwarz umrandet). Dies entspricht einem Anteil von 20 % am männlichen Patientengut. Weiterhin zeigten 3 Diabetiker an einer der beiden Meßstellen Werte, die als pathologisch einzustufen sind. Der korrelierende Wert zu der anderen Meßstelle liegt dabei jeweils auch im unteren Normbereich, er ist also zwischen -1s und -2s gelegen.

	NAME	ALTER	BMC Calcaneus (mg/ml)	+ ($\bar{x}$ → -s) ++ (-s → -2s) +++ < -2s	BMC Ulna (g/cm^2)	+ ($\bar{x}$ → -s) ++ (-s → -2s) +++ < -2s
INSULIN	K.P.	22	119,4	+ + +	0,512	+ + +
	E.M.	45	137,7	+ + +	0,648	+ + +
	M.H.	64	186,7	+	0,618	+ +
	W.J.	66	165,3	+ +	0,642	+ +
	W.G.	74	148,1	+ +	0,668	+
TABLETTEN	E.A.	73	138,7	+ + +	0,463	+ + +
	U.	35	160	+ +	0,635	+ + +
	S.	72	137	+ + +	0,623	+ +
	K.O.	65	165,5	+ +	0,582	+ + +
	S.J.	74	173,4	+ +	0,693	+
	H.	61	198	+	0,700	+ +
	A.	66	185,7	+	0,600	+ +
	H.H.	65	154,5	+ +	0,660	+ +
	B.F.	71	210	—	0,618	+ +
	G.A.	68	232,8	—	0,795	+

Tab. 7 Tabellarische Übersicht der gemessenen BMC-Werte bei männlichen Diabetikern

4.4. LAGE DER BMC-WERTE IN DEN NORMBEREICHEN IM VERGLEICH ZWISCHEN MÄNNLICHEN UND WEIBLICHEN DIABETESPATIENTEN

Stellt man bezüglich des Mineralsalzgehaltes einen Vergleich zwischen Männern und Frauen an, so müssen zunächst kurz die Normbereiche, errechnet aus den BMC-Werten gesunder Personen, einander gegenübergestellt werden.

An der U l n a fallen bei den gesunden Frauen altersabhängig die Normbereiche mit Mittelwert $\bar{x}$ und den 2 Standardabweichungen ziemlich stark ab. Bei den gesunden Männern dagegen erreichen die Normalwerte ihr Maximum erst mit dem Alter von 40 Jahren und fallen dann mit zunehmendem Alter leicht ab.

Am C a l c a n e u s entsprechen sich die Normalverteilungskurven des BMC für beide Geschlechter.

Projeziert man nun die gemessenen Werte (4.2., 4.3.) auf diese Normbereiche und stellt anschließend die Ergebnisse für die männlichen und weiblichen Patienten einander gegenüber, kommt man zu folgenden Aussagen :

a) Bei beiden Geschlechtern sind nahezu alle gemessenen BMC-Werte an Ulna und Calcaneus im unteren Normbereich und im pathologischen Bereich unterhalb der 2s-Grenze anzutreffen (s. Abb. 17 + 21). Dabei wurden bei den männlichen Diabetikern 20 %, bei den weiblichen Diabetikern 38 % der Patienten ermittelt, die gleichzeitig am Calcaneus und an der Ulna pathologisch reduzierte Werte aufwiesen.

b) Sowohl bei den Patienten, als auch bei den Patientinnen fällt auf, daß in allen Fällen die Verschiebung der BMC-Werte in den unteren Normbereich an der Ulna größer ist.

So liegen bei den Frauen in dem Bereich unterhalb der 2s-Grenze :

an der Ulna	52,5 % der Patientinnen
am Calcaneus	42,9 % der Patientinnen

Bei den Männern liegen unterhalb der 2s-Grenze :

an der Ulna	33,4 % der Patienten
am Calcaneus	26,4 % der Patienten

c) Der größte Teil der BMC-Werte liegt bei den Frauen an beiden peripheren Meßstellen in dem Bereich unterhalb der 2s-Grenze, die Männer dagegen haben Häufigkeitsgipfel in dem Normbereich zwischen der -1s und der -2s Grenze.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die männlichen Diabetespatienten weniger stark in den unteren Norm- bzw. pathologischen Bereich verschoben sind, d.h. die gemessenen BMC-Werte sind, auf das Normalkollektiv bezogen, nicht so stark reduziert sie die der Frauen.

4.5. ABHÄNGIGKEIT DES BMC-WERTES VOM AUFTRETEN BESTIMMTER DIABETESFOLGEKRANKHEITEN

Im folgenden Abschnitt soll untersucht werden, ob sich Diabetespatienten, die Diabetesfolgekrankheiten aufweisen, hinsichtlich ihres BMC-Wertes vom übrigen Krankengut unterscheiden.

Als Folgekrankheiten wurden dabei die folgenden Diabetesspätkomplikationen definiert :

M i k r o a n g i o p a t h i e
N e u r o p a t h i e
A n g i o p a t h i e

Als Kriterium der Mikroangiopathie galt die ausgenärztliche Untersuchung, die nicht länger als ein Jahr zurückliegen durfte. War der Befund des Augenarztes positiv, d.h. wurde das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie Grad 1 od. 2 befundet, so wurde dies als das Vorliegen einer Mikroangiopathie gewertet. Eine Polyneuropathie oder eine Angiopathie wurden anamnestisch auf Grund von vorliegenden Untersuchungsberichten oder spezieller fachlicher Gutachten erfaßt.

4.5.1. Diabetesfolgekrankheiten und ihre Auswirkung auf den BMC-Wert bei Diabetespatientinnen

Bei dem Studium der jeweiligen Untersuchungsberichte wurde bei jeder dritten Patientin eine diabetesbedingte Folgekrankheit festgestellt. In vier Fällen wurde eine Spätkomplikation allein auf der Grundlage des augenärztlichen Befundes als Mikroangiopathie diagnostiziert (s. Abb. 22). In einem Fall ergab ein neurologisches Gutachten die Diagnose Neuropathie, in zwei weiteren Fällen lag eine Kombination von Späterkrankungen vor. Die einzelnen diagnostizierten diabetesbedingten Folgekrankheiten und ihren jeweiligen prozentu-

alen Anteil am weiblichen Patientengut veranschaulicht Abb. 23.

Diabetesfolgekrankheiten	Anzahl der Patienten	Anteil am Krankengut	
Mikroangiopathie	n = 4	19,0 %	
Neuropathie	n = 1	4,8 %	
Mikroangiopathie + Neuropathie	n = 1	4,8 %	33,4 %
Mikroangiopathie + Angiopathie	n = 1	4,8 %	
Keine Diabetesfolgekrankheiten	n = 14	66,6 %	66,6 %

Abb. 23 Aufschlüsselung des weiblichen Patientinnenkollektivs nach Diabetesfolgekrankheiten

Aus dieser Darstellung kann entnommen werden, wie hoch das Auftreten von Diabetesfolgekrankheiten im Kollektiv ist (33,4 % der Patientinnen) und daß bei den Diabetesfolgekrankheiten die Mikroangiopathie eindeutig an der Spitze liegt, zu gleichen Teilen gefolgt von Neuropathie und den kombinierten Erkrankungen.

Um der Frage nachgehen zu können, ob sich die BMC-Werte der Patientinnen o h n e Folgekrankheiten von den Mineralsalzwerten der Frauen m i t Folgekrankheiten unterscheiden, wurden die Patientinnen in zwei Gruppen mit bzw. ohne Folgekrankheiten aufgeteilt. Aus den BMC-Werten der Ulna wurde

der Mittelwert für jede Gruppe errechnet und diese wurden dann zueinander in Beziehung gesetzt. In Abb. 24 sehen wir das zugehörige Säulendiagramm mit eingezeichneter einfacher Standardabweichung s. In Prozentzahlen ausgedrückt, beträgt der Unterschied in den BMC-Mittelwerten zwischen den Gruppen mit und ohne diabetische Folgekrankheiten 14 %.

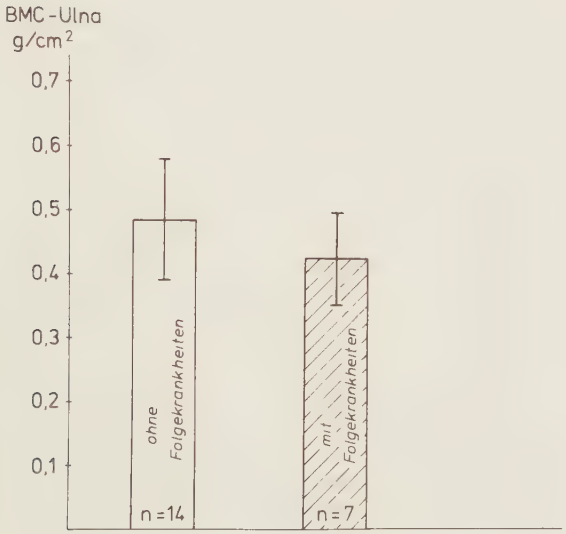

Abb. 24 Vergleich der BMC-Mittelwerte bei weiblichen Diabetikern mit/ohne Folgekrankheiten an der Ulna

Die BMC-Werte an der Ulna wurden deswegen für diese vergleichende Untersuchung verwendet, da an der Elle die Mittelwerte gesunder Frauen durch das enorm große Normalkollektiv von 779 Personen sehr exakt festgelegt sind.

Da bei einem alleinigen Vergleich der BMC-Mittelwerte an der Ulna das jeweils vorliegende Alter der Patientinnen in der Untersuchung nicht berücksichtigt wird, wurden im nächsten Schritt die Abweichungen des BMC-Wertes vom Normwert berech-

net. Dazu wurde für jeden gemessenen BMC-Wert der Normwert aus dem Kollektiv gesunder Frauen nachgeschlagen und die Differenz zwischen diesen Werten in Prozent ausgedrückt. Diese Abweichungen wurden für jede einzelne Patientin berechnet und daraus für die Gruppe mit und die Gruppe ohne Folgekrankheiten der Mittelwert ermittelt und in Abb. 25 graphisch als Säule aufgetragen.

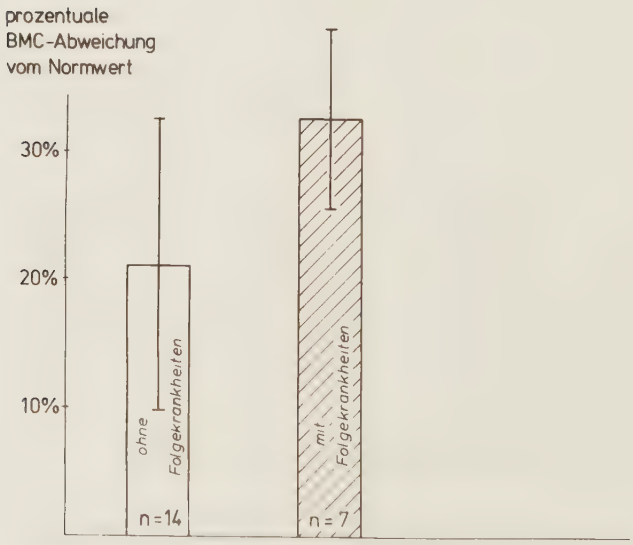

Abb. 25 Vergleich der mittleren Abweichungen des BMC-Ulna vom Normwert bei Patientinnen ohne / mit Diabetesfolgekrankheiten

Der Mittelwert der prozentualen Abweichung für die Gruppe der Patientinnen ohne Folgekrankheiten beträgt $\bar{x}$ = 21,22 %, d.h. der gemessene BMC-Wert ist um 21,22 % gegenüber dem Normwert reduziert. Für die Gruppe mit Folgekrankheiten liegt der Mittelwert der Abweichung mit $\bar{x}$ = 32,4 % wesentlich höher, d.h. die Patientinnen mit Spätkomplikationen haben noch stär-

ker erniedrigte Mineralsalzwerte. Um zu errechnen, ob dieser Unterschied signifikant ist, wurde der in Tab. 8 dargestellte t-Test eingesetzt.

	Patientinnen ohne Folgekrankheiten	Patientinnen mit Folgekrankheiten
Mittelwert $\bar{x}$ in %	21,22	32,4
Standardabweichung s	11,5	6,93
Anzahl n	14	7
t - Wert	2,35	
Freiheitsgrade v	19	
Irrtumswahrscheinlichkeit	0,025	
Signifikanz	JA	

Tab. 8 Ergebnisse der t-Tests, mit denen die BMC-Abweichungen bei den Patientinnen mit/ohne Folgekrankheiten verglichen wurden.

Der t-Test zeigt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 %, daß zwischen den zwei Patientengruppen ein signifikanter Unterschied in der mittleren Abweichung des BMC-Wertes besteht. Anders ausgedrückt, die Abweichung vom Normwert nach unten ist bei den Diabetespatientinnen mit Folgekrankheiten größer als bei den Patientinnen ohne.

Aus den obenstehenden Untersuchungen geht hervor, daß bei dem weiblichen Patientengut der Mineralsalzgehalt der Ulna bei Vorliegen einer Diabetesfolgekrankheit stärker reduziert ist, als wenn eine solche Krankheit fehlt. Bei den hier gemessenen Diabetikerinnen war also bei bestehender Mikroangio-

pathie auch eine stärkere Mineralsalzabnahme festzustellen.

4.5.2. Diabetesfolgekrankheiten bei männlichen Diabetikern

Analog zu den Frauen (s. 4.5.1.) wurde auch bei den gemessenen männlichen Patienten nach dem Bestehen einer Diabetesfolgekrankheit gesucht. Eine Mikroangiopathie, Angiopathie oder Neuropathie fand sich bei 7 Patienten, was einem Anteil von 46,7 % des männlichen Patientenkollektivs entspricht. Die einzelnen Folgekrankheiten und ihre prozentuale Häufigkeit sind in Abb. 26 dargestellt.

Diabetesfolgekrankheiten	Anzahl der Patienten	Anteil am Krankengut	
Mikroangiopathie	n = 1	6,5 %	
Neuropathie	n = 2	13,4 %	46,7 %
Angiopathie	n = 2	13,4 %	
Mikroangiopathie + Angiopathie	n = 2	13,4 %	
Keine Diabetesfolgekrankheiten	n = 8	53,3 %	53,3 %

Abb. 26 Aufschlüsselung des männlichen Patientenkollektivs nach Diabetesfolgekrankheiten

Nach diesem Schema weisen fast die Hälfte der männlichen Diabetiker eine Spätkomplikation auf, wobei aber auch auf das durchschnittliche Alter dieser Patienten mit einer Folgekrank-

heit hinzuweisen ist :

durchschnittliches Alter der Patienten

mit Folgekrankheit	x = 68,45 Jahre	s = 3,9
ohne Folgekrankheit	X = 55,25 Jahre	s = 19

Bei der Ulna, die bei den Frauen zu Vergleichszwecken herangezogen worden war, sind die Abweichungen der männlichen Diabetiker vom Normwert im unteren Altersbereich (zwischen 20 und 50 Jahren) am größten. Da diese stark pathologischen Werte auf Grund des geringen Alters der Patienten alle in den Bereich ohne Diabetesfolgekrankheiten fallen würden, wurde auf die Erarbeitung eines Unterschiedes im BMC-Wert zwischen Patienten mit bzw. ohne Folgekrankheiten verzichtet.

Als Ergebnis ist aus diesem Abschnitt zusammenzufassen, daß ein großer Teil des männlichen Diabetikergutes Diabetesfolgekrankheiten aufweist, sich aber ein Unterschied in den BMC-Werten nicht auswerten läßt, da die Patientenzahl klein und die Altersverteilung zu inhomogen ist.

4.6. ABHÄNGIGKEIT DES BMC-WERTES VON DER DAUER DES DIABETES

Um den genauen Zeitraum, den die Krankheit schon besteht, zu klären, wurde auf Grund führerer Anamnesen, Untersuchungsberichte und Verlaufskontrollen die Diabetesdauer in Jahren ermittelt. Die Frage, ob eine Korrelation besteht zwischen dem BMC-Wert und der Dauer des Diabetes wird getrennt für das männliche und weibliche Patientengut durchgeführt.

4.6.1. Abhängigkeit des BMC-Wertes von der Diabetesdauer bei weiblichen Diabetespatienten

Die mittlere Diabetesdauer aller weiblichen Patientinnen betrug $\bar{x}$ = 15,47 Jahre mit s = 7,5, wobei die kürzeste Verlaufszeit des Diabetes bei 2 Jahren lag, eine andere Patientin litt dagegen schon seit 30 Jahren an ihrem Diabetes.

Für die Auswertung wurden die Patientinnen in drei Gruppen je nach der Dauer ihres Diabetes aufgegliedert (1-9 Jahre, 10-19 Jahre, 20-30 Jahre). Um eine genauere Aussage machen zu können, wurden jetzt nicht in jeder Gruppe aus den BMC-Werten an der Ulna ein Mittelwert errechnet, sondern jeder BMC-Wert an der Ulna wurde zum altersentsprechenden Normalwert in Beziehung gesetzt und die Differenz zwischen den zwei Werten als prozentuale Abweichung ermittelt. In Abb. 27 sind die mittleren Abweichungen für jede Gruppe von Diabetespatientinnen graphisch als Säule dargestellt. Man sieht ganz deutlich, daß in der Gruppe mit der Diabetesdauer von 1 - 9 Jahren die niedrigste Abweichung des gemessenen BMC-Wertes vom Normalwert vorliegt. Die größte Differenz findet sich in der Gruppe von 20 - 30 Jahren, wo die durchschnittliche Abweichung 27,45 % beträgt.

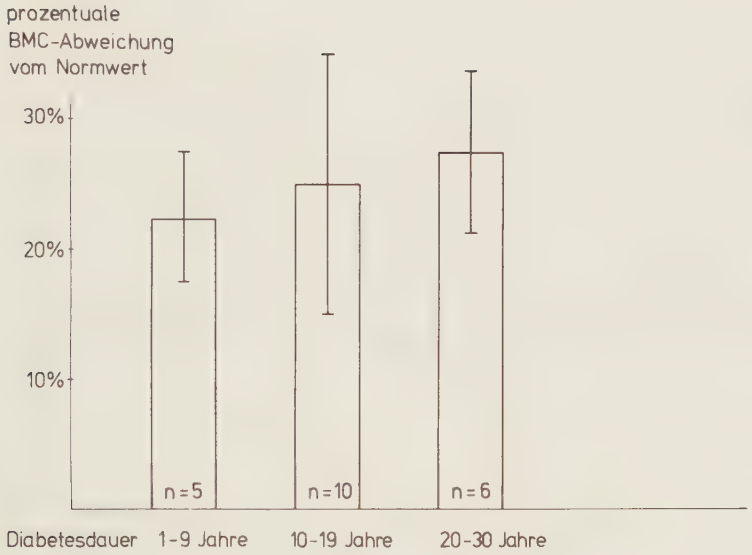

Abb. 27 Prozentuale Abweichung der BMC-Ulna bei Gruppen mit unterschiedlicher Diabetesdauer

Je länger der Verlauf des Diabetes mellitus war, umso stärker war in unserem untersuchten weiblichen Patientenkollektiv die Differenz zum Normwert.

Um der Frage nachgehen zu können, ob eine echte Korrelation zwischen dem BMC-Ulnawert und der Diabetesdauer besteht, wurden in Abb. 28 auf der Abszisse die Anzahl der Jahre, die der Diabetes besteht, aufgetragen, auf der Ordinate die zugehörige Abweichung vom Normwert. In Abb. 28 können wir für die Patientinnen den Zusammenhang zwischen BMC-Wertabweichung und Diabetesdauer sehen. Zusätzlich wurden die zugehörige Regressionsgerade und der Korrelationskoeffizient bestimmt. Die statistische Auswertung ergab eine ansteigende Regressionsgerade mit $y = 0{,}19x + 22{,}02$, der Korrelationskoeffizient einen Wert von $r = +0{,}12$.

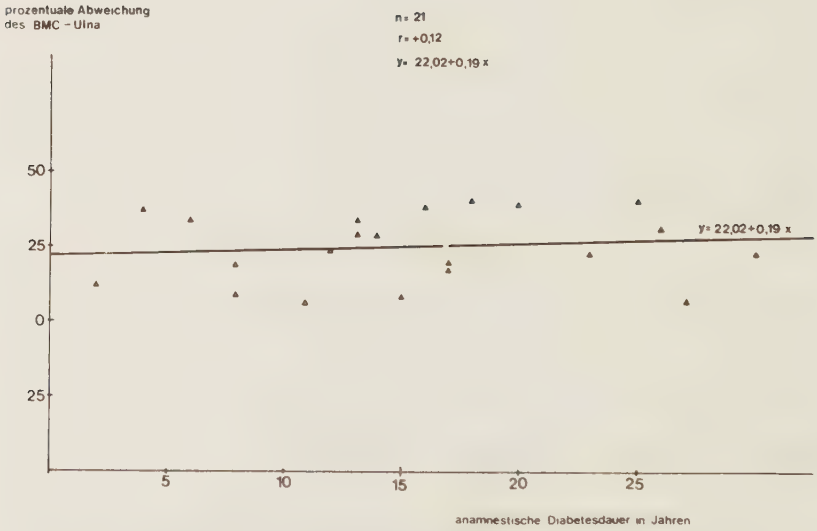

Abb. 28 Prozentuale Abweichung des BMC-Ulna bei weiblichen Diabetespatienten in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

Diese Graphik und die zusätzliche statistische Auswertung legen dar, daß eine schwache Korrelation besteht zwischen der prozentualen Abweichung der BMC-Werte und der Dauer des Diabetes. Zusammenfassend kann man für das untersuchte weibliche Patientengut festhalten, daß die BMC-Werte an der Ulna umso stärker vom Normwert abwichen, je länger der Diabetes bestand.

4.6.2. Abhängigkeit des BMC-Wertes von der Diabetesdauer bei männlichen Patienten

Bei den Männern wurde die durchschnittliche Diabetesdauer mit $\bar{x}$ = 10,46 Jahren und s = 5,12 errechnet. Die kürzeste Verlaufszeit des Diabetes lag bei 2 Jahren, die längste bei 19 Jahren. Genau wie bei den Frauen (s. 4.6.1.) wurden bei den männlichen Diabetikern zwei Gruppen gebildet, eine mit Patienten, die 1 - 9 Jahre an Diabetes mellitus litten, die andere Gruppe beinhaltete Patienten mit einer Diabetesdauer von 10 - 19 Jahren. In Abb. 29 sehen wir die mittlere Abweichung der BMC-Werte vom Normwert für jede Gruppe von Diabetespatienten.

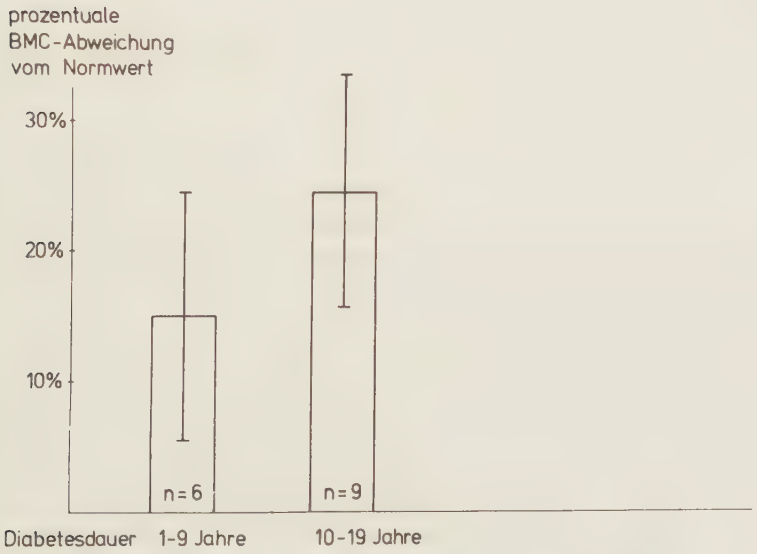

Abb. 29 Prozentuale Abweichung des BMC-Ulna bei Gruppen mit unterschiedlicher Diabetesdauer bei männlichen Diabetikern

Anhand des Säulendiagramms in Abb. 29 sehen wir ganz deutlich, daß Männer, die länger als 10 Jahre an Diabetes mellitus erkrankt sind, eine stärkere mittlere BMC-Wertabweichung zeigen, d.h. ihre Werte an der Ulna sind stärker reduziert als die bei Patienten, die weniger als 10 Jahre an Diabetes erkrankt sind. Um im folgenden die Frage beantworten zu können, ob zwischen der Diabetesdauer und der Höhe des BMC-Wertes eine echte Korrelation besteht, wurden analog zu den Frauen die prozentuale Abweichung des BMC-Ulna gegen die Diabetesdauer aufgetragen.

Dieser Zusammenhang zwischen der BMC-Wertabweichung und der Diabetesdauer ist in Abb. 30 dargestellt.

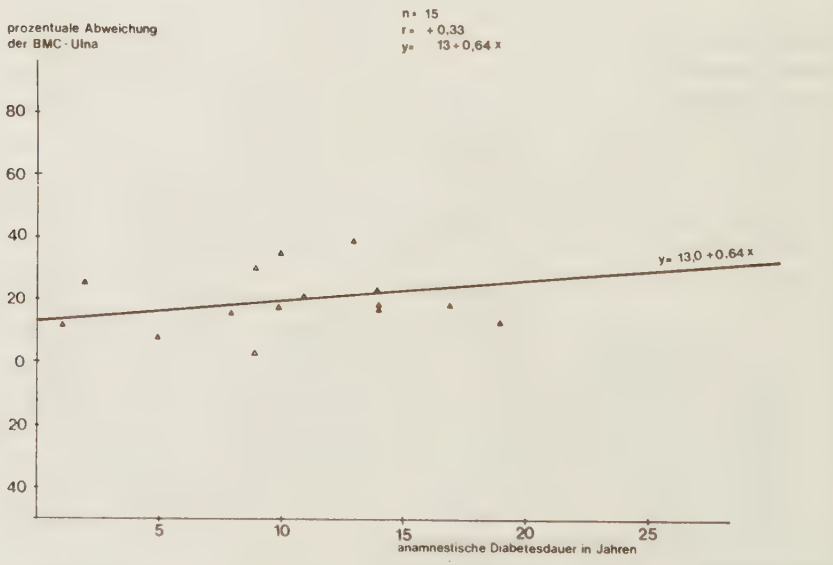

Abb. 30 Prozentuale Abweichung des BMC-Ulna bei männlichen Diabetespatienten in Abhängigkeit von der Diabetesdauer.

Im Zuge der statistischen Auswertung für dieses Diagramm wurde die zugehörige Regressionsgerade und der Korrelationskoeffizient berechnet. Die Bestimmung der Regressionsgeraden ergab :

Regressionsgerade	y = 13 + 0,64
Korrelationskoeffizient	r = + 0,33

Aus diesen Werten für den Korrelationskoeffizienten r und die Regressionsgerade ergibt sich eine schwache Korrelation zwischen Diabetesdauer und der BMC-Abweichung vom Normwert.

In den BMC-Messungen bei den männlichen Patienten mußten wir also einen umso stärker reduzierten BMC-Wert an der Ulna feststellen, je länger der Verlauf des Diabetes mellitus war.

4.6.3. Vergleich der Abhängigkeit des BMC-Wertes von der Diabetesdauer bei weiblichem und männlichem Patientengut

Vergleicht man Diabetiker weiblichen und männlichen Geschlechtes bezüglich der Korrelation von BMC-Wert und Diabetesdauer, so fällt eine doch erhebliche Differenz auf. Die Korrelation liegt bei dem weiblichen Patientengut mit einem Korrelationskoeffizienten r = 0,12 deutlich niedriger als bei den Männern mit r = 0,33. Der Grund hierfür ist sicher in der unterschiedlichen Altersverteilung zu suchen, denn bei den Frauen wurden viele junge Diabetiker mit kurzem Krankheitsverlauf gemessen, die auffällig erniedrigte BMC-Werte aufwiesen. Diese jungen Patientinnen führen durch ihre BMC-Werte zu einer Abflachung der Regressionsgeraden und damit zu einem erniedrigten Korrelationskoeffizienten.

4.7.1. Zusammenhang zwischen Diabetesfolgekrankheiten und der Dauer des Diabetes bei weiblichen Patientinnen

Im folgenden Kapitel soll untersucht werden, ob Diabetiker die schon an Diabetesfolgekrankheiten erkrankt sind, sich hinsichtlich der Dauer ihrer Erkrankung von Patientinnen ohne Folgekrankheiten unterscheiden.

Die Definition und die Bestimmung des Vorliegens einer Diabetesfolgekrankheit wurde in Abschnitt 4.5. besprochen. Hier wurden nun wieder zwei Gruppen von Diabetespatientinnen verwendet, einmal die 7 Patientinnen mit Folgekrankheiten und die 14 Patientinnen ohne Folgekrankheiten. Für jede Patientin wurde nun wieder die Diabetesdauer ermittelt und für die beiden Gruppen der Mittelwert der Diabetesdauer und die zugehörige Standardabweichung errechnet und in Abb. 31 dargestellt.

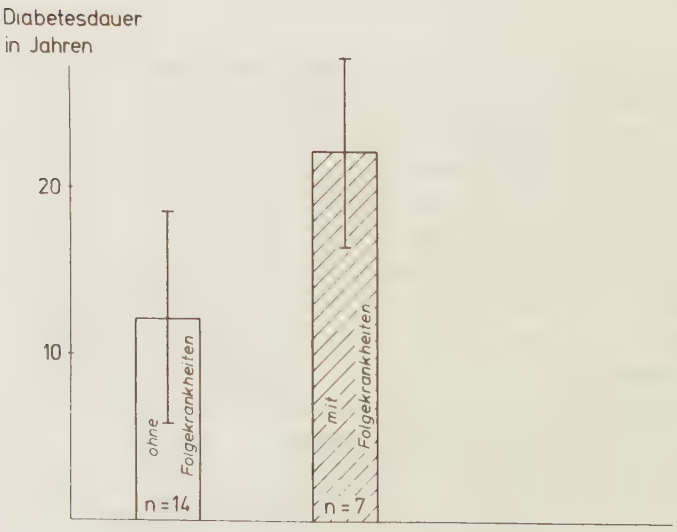

Abb. 31 Vergleich der mittleren Diabetesdauer bei weiblichen Diabetespatienten mit/ohne Folgekrankheiten

Bei den Patientinnen ohne Spätkomplikationen lag die mittlere Krankheitsdauer bei $\bar{x}$ = 12,14 Jahren, dagegen wiesen Patientinnen mit Spätkomplikationen eine mittlere Diabetesdauer von $\bar{x}$ = 22,14 Jahren auf. Graphisch zeigt sich also deutlich, daß,wie zu erwarten war, Patientinnen, die schon an Diabetesfolgekrankheiten litten, einen längeren Krankheitsverlauf hatten. Zur Untersuchung, ob dieser Unterschied auch statistisch signifikant ist, wurde der t-Test eingesetzt :

	Patientinnen ohne Folgekrankheiten	Patientinnen mit Folgekrankheiten
Mittelwert $\bar{x}$ in Jahren	12,14	22,14
Standardabweichung s	6,42	5,63
Anzahl n	14	7
t - Wert	3,49	
Freiheitsgrade	19	
Irrtumswahrscheinlichkeit	0,0025	
Signifikanz	JA	

Tab. 9 Ergebnisse des t-Tests, mit dem die mittlere Diabetesdauer bei Patientinnen mit/ohne Folgekrankheiten verglichen wurde.

Der mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0025 hochsignifikante t-Test verdeutlicht die Aussage, daß Patientinnen mit Folgekrankheiten eine viel höhere Diabetesdauer aufweisen, als Patientinnen, die noch nicht an Spätkomplikationen leiden.

4.7.2. Zusammenhang zwischen Diabetesfolgekrankheiten und der Dauer des Diabetes bei männlichen Patienten

Analog zu den Frauen wurden auch bei dem männlichen Patientengut zwei Gruppen gebildet aus Patienten mit/ohne Folgekrankheiten und für jede dieser Gruppen der Mittelwert der Diabetesdauer bestimmt. Das sich dabei graphisch ergebende Bild sehen wir in Abb. 32. Der Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen ist minimal und in keiner Weise signifikant. Bei den Männern fällt auf, daß es eine größere Gruppe von Patienten gibt, die schon lange an ihrem Diabetes mellitus erkrankt sind, aber noch keine Folgekrankheiten zeigen.

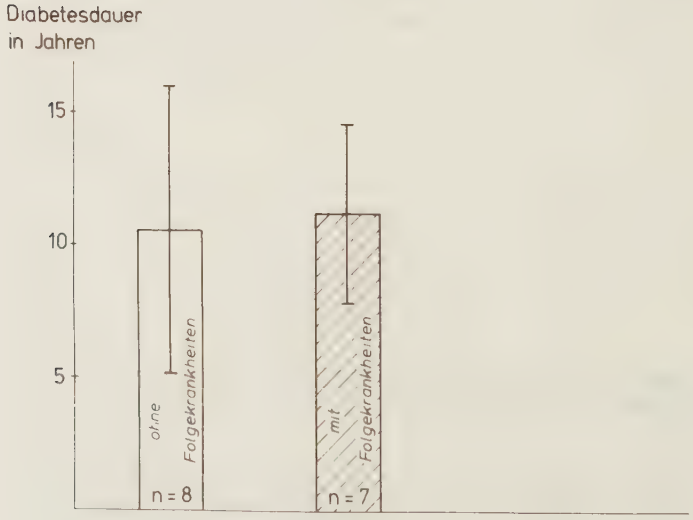

Abb. 32 Vergleich der mittleren Diabetesdauer bei männlichen Diabetespatienten mit/ohne Folgekrankheiten

Ein Zusammenhang zwischen Diabetesfolgekrankheiten und der Dauer des Diabetes läßt sich bei den männlichen Diabetikern nicht verifizieren.

4.8. UNTERSUCHUNG ÜBER DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BMC-WERT UND OSTEOPOROSE BEI WEIBLICHEN DIABETIKERN

Um diesem interessanten Zusammenhang von BMC-Wertminderung am peripheren Skelett und einer vorhandenen, röntgenologisch diagnostizierten Osteoporose nachgehen zu können, wurden zunächst sämtliche Röntgenbefunde der Patientinnen hinsichtlich einer irgendwo beschriebenen Knochendichteminderung studiert. Zusätzlich wurden alle verfügbaren Röntgenbilder zwei erfahrenen Radiologen, Herrn Prof. Dr. med. Karl Frey und Herrn Dr. med. Rohloff vorgelegt, die diese auf das Vorliegen einer Osteoporose untersuchten. Meistens fanden dabei Aufnahmen der BWS, LWS, des Beckens und des oberen Thorax Verwendung. Eigens für diese Studie wurden keine Röntgenbilder angefertigt. Es fanden nur Bilder, die zum Zwecke früherer Untersuchungen angefertigt worden waren, Verwendung.

Als radiologische Kriterien für die Diagnose einer Knochendichteminderung galten dabei Struktur- und Formveränderungen der Einzelteile der Wirbelsäule. Besonders geachtet wurde dabei auf die Strukturdichte der Wirbelspongiosa, Verformung der Wirbelkörper im Sinne einer Fischwirbelbildung, Impressionen der Wirbelkörperabschlußplatten, Wirbelkörperkantenfrakturen, Zeichenschärfe der Bogenwurzelfiguren. Die Durchsicht der Röntgenbilder und das Studium früherer Röntgenbefunde ergab für 6 Patientinnen eine deutliche bis schwere Knochendichteminderung im Bereich des Stammskeletts. Diese Patientinnen mit röntgenologisch diagnostizierter Osteporose sollen im folgenden genau untersucht und verglichen werden.

Die Patientinnen mit Osteoporose unterscheiden sich in mehrern Punkten vom übrigen Patientengut. Interessant ist einmal, daß das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Osteoporose mit $\bar{x}$ = 67,33 Jahren erheblich über dem Durchschnittsalter der restlichen Patientinnen von $\bar{x}$ = 57,8 Jahren liegt. Die Patientinnen, die eine Osteoporose aufweisen, sind also

erheblich älter als die übrigen Diabetiker.

Wichtig ist die Klärung der Frage, ob die röntgenologisch diagnostizierte Osteoporose am Stamm mit den gemessenen BMC-Werten (hier an der Ulna) in Einklang zu bringen ist. Wir verglichen dazu nicht erst die entsprechenden BMC-Werte für jede Gruppe, sondern es wurde der Auswertung gleich die prozentuale Abweichung der gemessenen BMC-Werte vom Normwert zugrundegelegt. Für die Patientinnen mit/ohne Osteoporose (röntgenologisch diagnostiziert) wurde aus diesen Abweichungen der Gruppenmittelwert bestimmt und in Abb. 33 graphisch aufgetragen.

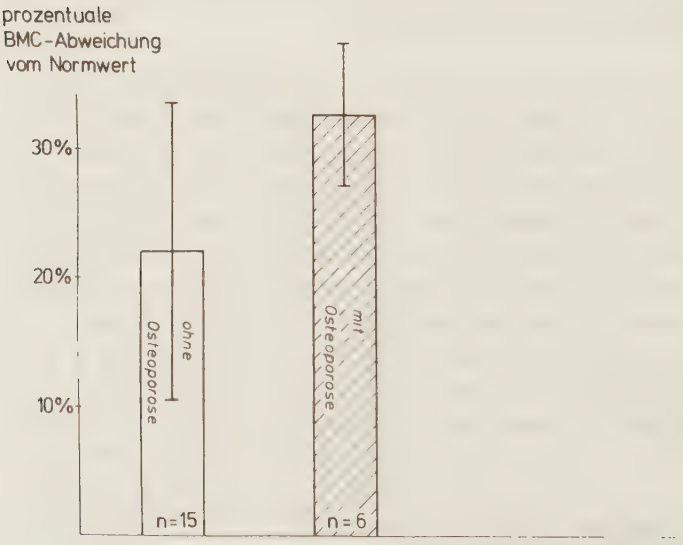

Abb. 33 Prozentuale Abweichung des BMC-Wertes bei weiblichen Diabetikern mit/ohne Osteoporose.

Aus Abb. 33 erkennt man, daß bei den Patientinnen mit der Osteoporose die mittlere Abweichung vom Normwert größer ist als die der Vergleichsgruppe. Mit einer mittleren Abweichung vom Normwert von 32,55 % liegen diese Patientinnen im stark pathologischen Bereich. Die gemessenen Ulnawerte sind also durchschnittlich um fast ein Drittel gegenüber der Norm erniedrigt.

Die 15 Patientinnen ohne röntgenologisch diagnostizierte Osteoporose weisen eine durchschnittliche prozentuale BMC-Wertabweichung von $\bar{x}$ = 21,9 % auf. Der Unterschied zwischen den beiden Patientinnenkollektiven ist aus Abb. 33 ersichtlich.

Vergleicht man die beiden Kollektive hinsichtlich anderer Parameter, so fällt auf, daß diabetische Folgekrankheiten unterschiedlich häufig auftreten. Bei den 6 Patientinnen mit einer Osteoporose fanden sich gleich 3 Patientinnen, die schon Diabetesfolgekrankheiten aufwiesen. Bei dem Vergleichskollektiv fanden sich 4 Patientinnen mit Spätkomplikationen.

	Häufigkeit von Diabetesfolgekrankheiten im Kollektiv
Patientinnen mit Osteoporose	50 %
Patientinnen ohne Osteoporose	26,66 %

Aus der Häufigkeitsangabe geht deutlich hervor, daß bei den Patientinnen mit Osteoporose in der Hälfte der Fälle auch Diabetesfolgekrankheiten vorliegen, wobei aber Spätfolgen bei Patientinnen ohne Osteoporose nur in einem Viertel der Fälle auftraten.

Zusammenfassend muß man bemerken, daß in unseren Untersuchungen Patientinnen mit Osteoporose im Verhältnis zum Vergleichskollektiv

einen höheren Altersmittelwert
eine stärkere BMC-Werterniedrigung
vermehrt Diabetesfolgekrankheiten auswiesen.

Bei den männlichen Diabetespatienten wurde nur ein einziger Patient, 45 Jahre, herausgefunden, bei dem eine schwach ausgeprägte Osteoporose diagnostiziert wurde. Eine spezifische Auswertung war daher bei dem männlichen Patientengut nicht möglich.

4.9. NEBENERGEBNISSE

4.9.1. Vergleich der BMC-Werte jeweils der rechten und linken Meßstelle

Bei dem gesamten Patientenkollektiv wurden die Messungen an zwei Meßstellen, jeweils an rechter und linker Ulna, und beidseits am Calcaneus durchgeführt. Zur Auswertung kamen zwar nur die gemessenen BMC-Werte an der linken Ulna und am rechten Calcaneus (um Verfälschungen durch unterschiedlich ausgeprägtes Rechshändertum zu vermeiden), aber dennoch ist es für die Frage der Meßgenauigkeit wichtig, an den Meßstellen jeweils die linke und die rechte Seite zu vergleichen.

So wurden die BMC-Meßergebnisse an der rechten und linken Seite am selben Patienten verglichen, jeweils getrennt für Ulna und Calcaneus. Für jeden Patienten wurde die Abweichung zwischen rechter und linker Meßstelle in Prozent errechnet. Aus diesen Einzelabweichungen wurde sodann die mittlere Differenz für das gesamte Patientengut bestimmt.

Die mittlere Differenz zwischen rechtem/linken BMC-Wert betrug :

an der U l n a	$\bar{x}$ = 6,1 %
am C a l c a n e u s	$\bar{x}$ = 6,76 %

Zusammenfassend kann man aus diesen Ergebnissen entnehmen, daß für alle Patienten der Unterschied in den BMC-Werten der rechten und linken Seite 6,4 % beträgt. Diese Zahl ist als ein Nebenergebnis aufzufassen und soll nur zeigen, welcher Unterschied physiologischer Weise zwischen den Extremitäten besteht. Auf die Auswertung haben diese Zahlen deswegen keinen Einfluß, da hier immer die Diabetes-BMC-Werte einer Seite mit den entsprechenden BMC-Werten aus dem Normalkollektiv verglichen wurden und so physiologische Unterschiede ausgeglichen wurden.

4.9.2. Korrelation zwischen den BMC-Werten der linken Ulna und des rechten Calcaneus

Wie oben besprochen wurden der gesamten Auswertung die Ergebnisse an der linken Ulna und die am rechten Calcaneus zugrundegelegt. So ist es von Interesse, die Korrelation der zusammengehörigen Calcaneus- und Ulnawerte unter Einbeziehung aller Patienten durchzuführen. In Abb. 34 wurde auf der Abszisse der Calcaneuswert aufgetragen und entsprechend dazu auf der Ordinate der zugehörige Ulnawert desselben Patienten.

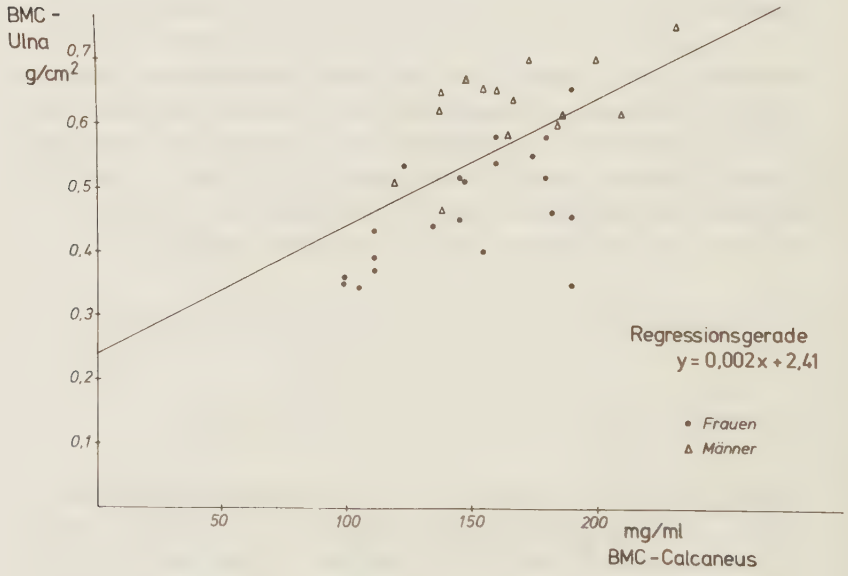

Abb. 34 Zusammenhang zwischen BMC-Ulna und Calcaneuswerten bei 36 Patienten mit Regressionsgerade

Für das gesamte Patientengut ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0{,}58$ bei einer Regressionsgeraden $y = 0{,}002x + 0{,}241$. Dies bedeutet, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % ein linearer Zusammenhang zwischen den Größen besteht. BMC-Calcaneus und BMC-Ulna nehmen also gleichsinnig zu oder ab.

5. D I S K U S S I O N

Obwohl jedes Jahr viele Arbeiten neu erschienen, die sich mit dem Stoffwechselgeschehen und den Komplikationen bei dem so verbreiteten Krankheitsbild des Diabetes mellitus befassen, so ist doch nur wenig Information zu finden über die Auswirkungen des Diabetes auf den Metabolismus und die Gesamtstruktur des Knochens.

Bei der Suche nach älterem Schrifttum auf diesem Gebiet, fand sich eine Arbeit bereits aus dem Jahre 1949, in der Albright und Reifenstein (1) das Auftreten von Osteoporose bei Patienten mit lange bestehendem und kaum kontrollierten Diabetes mellitus sehr genau beschrieben. Jahre später betonte Berney (7) den ätiologischen Zusammenhang von Diabetes mellitus und Osteoporose. Auch auf deutschsprachigem Raum erschienen in den 60er Jahren mehrere Arbeiten, die sich mit dieser Frage auseinandersetzten. So wurde von Bartelheimer, Schmitt (5) der Diabetes mellitus als eine Krankheit betrachtet, die prädisponierend sei für die Entwicklung einer Osteoporose. Bei der Hälfte seiner erwachsenen Patienten, die an Diabetes litten, fanden sie eine Osteoporose. Die Autoren Heuck und Schmidt (23) entdeckten bei der Durchsicht der Röntgenbilder von 243 Diabetikern in der Hälfte der Fälle eine mehr oder weniger deutliche Osteoporose im Bereich des gesamten Skeletts. Eine ähnliche Zahl für das Auftreten einer Osteoporose geben Donner, Mc Afee (12) an, die bei 50 % der erwachsenen Diabetiker, und bei 25 % der Patienten mit einem juvenilen Diabetes eine Osteoporose diagnostizierten.

Aber auch Arbeiten, die sich nur mit dem Krankheitsbild der Osteoporose auseinandersetzten, führen in ihren langen Listen von Faktoren, die eine Osteoporose bedingen können, den Diabetes mellitus als eine der Ursachen an. Die neueren Arbeiten über die Osteoporose von Griffith, Stonebridge (19) und Reynolds und Karo (46) lassen keinen Zweifel daran er-

kennen, daß der Diabetes einen ätiologischen Faktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt. Ein von Gastineu und Power (16) beschriebener Fall eines 34-jährigen Mannes, der 14 Jahre an einem schweren Diabetes litt und schwerste Osteoporose entwickelte, zeigt, daß solche Skelettveränderungen durchaus einmal klinisch relevant werden können.

Bevor neuen Arbeiten auf dem Gebiet Diabetes mellitus und Mineralsalzminderung diskutiert werden sollen, muß doch betont werden, daß das Problem des Diabetes in Beziehung zur Osteoporose in der allgemeinen Diskussion neu aufgeworfen worden ist.

Bereits 1952 beschrieb Hernberg (21), daß die Knochendichteminderung bei älteren Diabetespatienten nicht stärker ausgeprägt war, als die Involutionsosteoporose der Kontrollgruppe. Eine amerikanische Forschergruppe (11, 12, 13), die 1964-65 histologische Untersuchungen an Rippen von Diabetikern durchführten, entdeckten zwar Störungen in der Mineralisation dieser Knochen, legten sich aber über die Beziehung Diabetes und Osteoporose nicht genau fest. Gemäß einer Arbeit von Forgacs, Rosinger A., Vertes (14) müßte man beim Diabetes mellitus klinisch nicht an die Entwicklung einer diabetesbedingten Osteoporose denken. Die Autoren konnten zwischen dem Diabetikerkollektiv und den Normalpersonen im Grad der Knochendichteminderung keinen signifikanten Unterschied feststellen. Weiter wurden 1967 von Meema und Meema (33) Untersuchungen veröffentlicht, die zeigen sollten, daß das Bestehen eines Diabetes bei älteren Patienten die Entwicklung einer postmenopausischen Osteoporose verlangsamen kann.

So skeptisch auch die genannten Autoren einer diabetesbedingten Knochendichteminderung oder Osteoporose gegenüberstehen, so muß man doch festhalten, daß sich die Mehrzahl der Untersucher für einen direkten und engen Zusammenhang von Diabetes mellitus und Osteoporose ausspricht.

Ursachen einer diabetesbedingten Mineralsalzminderung

Als mögliche Ursachen einer diabetesbedingten Osteoporose kommen verschiedene Faktoren in Frage. Günther (20) sieht die Entstehungsursache der diabetischen Osteoporose in einer längerdauernden Stoffwechseldekompensation, d.h. eine Verursachung durch Stoffwechselprodukte, die beim Diabetiker vermehrt vorkommen und die den Eiweißstoffwechsel und die Osteoblastentätigkeit beeinflussen. Nach Neumann und Arnold (40) zeigen beim Diabetiker Osteoporose und Retinopathie große Übereinstimmung bezüglich der Kriterien Manifestationsalter und Dauer des Diabetes. Die Autoren werten dies als einen Hinweis auf eine mögliche gemeinsame Pathogenese dieser Diabetesfolgekrankheiten und ziehen den Schluß daraus, daß die Osteoporose eine Folge der veränderten Durchblutung des Knochens auf der Basis diabetesbedingter Gefäßveränderungen sein könnte, die Osteoporose also als vaskuläre Komplikation. Goldstein et al. (18) sahen die Basis des Diabetesproblems in einem zu frühen Altern aller Zellen und wiesen nach, daß die Fibroblasten von Diabetikern in Gewebekulturen eine verminderte proliferative Fähigkeit zeigen. Auf den Knochen bezogen, müßte diese Degeneration zu einer Osteopenie führen. Kelin und Frost (26) haben 1964 beobachtet, daß beim Diabetiker die Rate der Osteonbildung um 36 % reduziert ist, obwohl die Größe der Osteone im Knochen normal ist, d.h. ein Diabetiker braucht durchschnittlich 2 - 8 mal länger, um ein Osteon zu bilden als ein Nichtdiabetiker.

Ursachen einer diabetesbedingten Osteoporose können also sein:

1. negative Stickstoffbilanz - die komplexe Stoffwechselstörung verursacht eine Senkung des Grundstoffes des Knochenproteins,
2. erhöhte Osteoblastenaktivität - auf Grund der Azidose,
3. Schädigung der Osteoblastenaktivität - schlechtere Knochenregeneration

4. verringerte Blutversorgung des Knochens - infolge Diabetesangiopathie,
5. sekundärer Hyperparathyreodismus,
6. weitere hormonale Ursachen (Steroide).

Häufigkeit des Auftretens einer Mineralsalzminderung

In unserem Krankengut fanden sich bei den weiblichen Diabetes mellitus-Patienten in 38 % der Fälle pathologisch verminderte Mineralsalzwerte am gesamten peripheren Skelett, bei den männlichen Diabetespatienten in 20 % der Fälle. Auffällig war vor allem, daß die BMC-Werte der Patienten mit juvenilem Diabetes um durchschnittlich 38 % gegenüber den Normalwerten reduziert waren. Diese Ergebnisse korrelieren gut mit den Resultaten einer Arbeit von Levin, Vincenca ( ), die bei 136 Patienten den Mineralsalzgehalt am Radius mit der Methode nach Cameron bestimmten. Diese Arbeitsgruppe führte ihre Messungen an zwei verschiedenen Meßlinien am Radius durch und stellt die gemessenen Werte denen eines Normalkollektivs gegenüber. Sie finden dabei bei 50 % der juvenilen Diabetiker und bei 60 % der Altersdiabetiker einen Mineralsalzverlust von mehr als 10 %. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen kommen sie zu dem Schluß, daß der Diabetes mellitus einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit geht aus unseren Meßwerten hervor, daß vor allem die juvenilen Diabetiker sehr stark (bis zu 38 %) vom Normalkollektiv abweichen.
So fanden auch Kuhlencordt, Wieners, Gocke ( ) mit Hilfe röntgenologischer Untersuchungen bei ihrem Patientengut von 40 Diabetikern in über 30 % der Fälle eine signifikante Verminderung der BMC-Werte, und sie heben ebenfalls besonders die Bedeutung der BMC-Minderung bei den juvenilen Diabetikern hervor. In ihrer Zusammenfassung beschreiben sie die Osteoporose als einen der Hauptmanifestationspunkte der diabetischen Osteopathie.

Sehr gut korrelierend mit unseren Ergebnissen wiesen Arcangeli und Toffocondi (2) in mehreren Arbeiten eine Osteoporose bei Diabetikern unter 40 Jahren in 42 % der Fälle, bei Diabetikern über dieser Altersgrenze in 33,3 % der Fälle nach.

In Leipzig wurden in einer Großstudie von Neumann und Arnold (41) Wirbelsäulenaufnahmen von 11800 Patienten auf das Vorliegen einer Osteoporose untersucht. Sie stellten bei 621 Patienten die Diagnose Stammosteoporose und untersuchten die Patienten weiter auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß bei den Patienten mit Osteoporose ein Diabetes um 18 % häufiger auftritt, als bei einem entsprechenden Kollektiv der Normalbevölkerung. Nach dieser Arbeit macht die diabetesbedingte Osteoporose einen großen Anteil der idiopathischen Osteoporosen der entsprechenden Altersklassen aus. Zusätzlich diskutieren Neumann und Arnold in ihrer Arbeit die Frage, ob es sich bei dieser diabetesbedingten Mineralsalzminderung um eine Komplikation des Diabetes handelt, oder ob eine übergeordnete endokrine Ursache dahintersteht.

Bei der Diskussion der Frage, ob es überhaupt diabetesbedingte Mineralsalzminderungen gibt und in welcher Häufigkeit sie auftreten, muß man auch auf Arbeiten hinweisen, die keinen ätiologischen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einer Mineralsalzminderung verifizieren konnten. Forgacs, Rosinger und Vertes (14) konnten bei der Untersuchung des BMC-Wertgehaltes ihrer Diabetespatienten keine signifikante Abweichung der Knochendichte vom Normalkollektiv feststellen. Als Verfahren wurde die Bestimmung des Metacarpalindex nach Barnett-Nordin (4) verwendet. Trotz ihrer auffälligen Ergebnisse weisen die Autoren darauf hin, daß sich heute eine große Mehrheit der Untersucher für einen direkten Zusammenhang von Diabetes mellitus und Mineralsalzminderung ausspricht, und daß auch das Verfahren der Bestimmung des Metacarpalindex nach Barnett in seiner Wertigkeit kritisch

betrachtet werden muß.

Korrelation von Mineralsalzminderungen mit Diabetesdauer und Folgekrankheiten

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß beim männlichen Patientengut eine Korrelation zwischen der Abweichung des BMC-Wertes vom Normwert und der Dauer des Diabetes besteht, d.h. daß die Mineralsalzwerte im Durchschnitt umso stärker reduziert sind, je länger der Diabetes besteht. Bei den Frauen zeigt sich, daß die Gruppe von Patientinnen, die eine Erkrankungsdauer von 1 -9 Jahren aufwiesen, weniger stark vom altersentsprechenden Normwert abwichen, als die Patientinnen mit einer Diabetesanamnese von 20 und mehr Jahren. Auf Grund des Einflusses der Postmenopause beim weiblichen Geschlecht ließ sich keine so gute Korrelation wie beim männlichen Geschlecht herausarbeiten. In der Literatur finden sich wenige Arbeiten, die der Frage nachgegangen sind. In ihrer schon vorgestellten Arbeit konnten Levin, Vinzenz et al. (31) keine signifikante Korrelation zwischen Mineralsalzminderung und Dauer des Diabetes herausarbeiten. Zu einem anderen Ergebnis kamen Neumann und Arnold (41) bei der Durchführung von röntgenologischen Osteoporosemessungen nach Beger an 39 Patienten mit Diabetes mellitus. Sie fanden eine Abhängigkeit der Mineralsalzminderung vom Manifestationsalter und der Dauer des Diabetes. Auch Kuhlencordt, Wieners und Gocke (30) legen auf den Zeitfaktor großes Gewicht. Nach Hernberg (21) ist die Osteoporose beim Diabetes proportional zur Dauer der Kranheit bei älteren Patienten, nicht aber bei jungen Diabetikern.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren haben wir bei der Analysierung unseres Patientengutes die Mikroangiopathie, die Angiopathie und die Neuropathie als diabetesbedingte Folgekrankheiten definiert. Die Diagnose "diabetische Folgekrankheit" stellten wir bei den Frauen in 33,3 % der Fälle,

bei den Männern in 46,7 %. Unsere Ergebnisse korrelieren dabei gut mit Befunden, die Neumann und Arnold (40) erhoben. Sie fanden bei 35 % ihrer Patienten eine Retinopathia diabetica, gehäuft bei Patienten, deren Diabetes sich im Kindesalter manifestiert hatte.

Bei der Gegenüberstellung der Diabetespatienten mit und ohne Folgekrankheiten ergab sich bei der Auswertung unseres Patientenguts ein recht interessanter Aspekt. Patienten, die schon Symptome einer diabetesbedingten Folgekrankheit wie Mikroangiopathie, Angiopathie oder Neuropathie aufwiesen, zeigten signifikant eine größere Abweichung des Mineralsalzgehaltes vom Normwert, als Patienten ohne Folgekrankheiten. Daraus kann man die Schlußfolgerung ziehen, daß man beim Vorliegen einer Diabetesfolgekrankheit auch mit einer stärker ausgeprägten Mineralsalzminderung zu rechnen hat. Dies gilt sowohl für das männliche als auch für das weibliche Geschlecht.

Analog zu Constam und Betram (8) beobachteten Neumann und Arnold (40) eine größere vaskuläre Komplikationsrate bei primär schlecht geführten Diabetikern und später gut geführten Patienten als bei umgekehrten Verhältnissen. Die meisten Autoren führen als wichtigstes Kriterium bei der Entstehung vaskulärer Komplikationen die Dauer der Erkrankung an. Je länger der Diabetes bestand, d.h. je größer die Diabetesdauer, umso häufiger wird die Manifestation einer diabetesbedingten Folgekrankheit gefunden. Wir gingen bei unserem Patientengut der Frage nach, ob sich Diabetiker, die schon an Folgekrankheiten erkrankt sind, hinsichtlich der Dauer ihrer Erkrankung von Patienten ohne Folgekrankheiten unterscheiden. Bei unserem weiblichen Patientengut zeigte sich eine Korrelation, d.h. Patientinnen, die bereits an Folgekrankheiten litten, waren durchschnittlich 10 Jahre länger an Diabetes erkrankt, als Patientinnen ohne Folgekrankheiten.

Interessant ist natürlich die Frage, inwieweit die Therapieeinstellung des Diabetes mellitus den Mineralsalzgehalt des Knochens beeinflußt, ob ein Unterschied zwischen insulinpflichtigen und tabletteneingestellten Diabetikern besteht. Auf Grund der doch zu geringen Größe unseres Krankengutes, verzichteten wir auf die Zuordnung der Diabetespatienten je nach Therapie, mußten aber beim Studium der Literatur auch feststellen, daß die Frage der Einflußgröße der Diabetestherapie noch nirgends wirklich überzeugend beantwortet wird. Levin, Vinzenza et al. fanden zwar in ihrem Patientengut bei den Diabetikern, deren Diabetes mit oralen Antidiabetika (= Sulfonylharnstoffe) eingestellt war, eine signifikant stärkere Abnahme des Mineralsalzgehaltes als bei Patienten, die mit Insulin oder diätetisch behandelt werden. Als theoretische Begründung führen sie an, daß die Sulfonylharnstoffe und die chemisch verwandten Produkte die stärkere Mineralsalzminderung über eine Erhöhung der cyclischen AMP und damit über eine Steigerung der Knochenresorption verursachen.

W e r t u n g d e r E r g e b n i s s e unter Berücksichtigung der verschiedenen Verfahren der Mineralsalzmessung

Um unser Verfahren der BMC-Wertmessung mit einer anderen Methode zu korrelieren, haben wir röntgenologisch Osteoporosebestimmungen durchgeführt, indem wir entsprechende Röntgenbilder erfahrener Röntgenologen zur Beurteilung des Vorliegens einer Osteoporose und der anschließenden Graduierung vorlegten. Infolge dieser Untersuchung wurde bei 29 % unseres weiblichen Patientengutes die Diagnose "Osteoporose des Stammskeletts"gestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß man Mineralsalzminderungen an der Wirbelsäule erst bei Abnahme der Werte um 30 - 40 % röntgenologisch diagnostizieren kann (Neu, Kuhl). Aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß Patientinnen, die röntgenologisch eine Stammosteoporose aufweisen, mit ihren BMC-Werten um durchschnittlich 10 %

schlechter liegen, als die Patientinnen ohne Stammosteoporose. Außerdem zeigt diese Patientengruppe mit der Stammosteoporose doppelt so häufig wie das übrige Kollektiv diabetesbedingte Folgekrankheiten.

Betrachtet man kritisch die bisher auf diesem Gebiet erschienen Arbeiten, so ist es wichtig, bei ihrer Wertung auch das jeweils verwendete Verfahren miteinzubeziehen. Größere Schwierigkeiten bereitet wohl die röntgenologische Diagnostik einer Mineralsalzminderung. Dabei finden hauptsächlich zwei grundlegende Meßmethoden Verwendung;
die direkte Messung einer definierten Röntgenstrahlung durch den Gesamtknochen (Ber) und die vergleichende photometrische Messung der Strahlenabsorption einerseits durch den Knochen andererseits durch ein Referenzsystem. Andere Untersucher verwendeten die Methode der Messung des Metacarpalindex nach Barnett-Nordin (3), eine Methode, die in ihrer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit den röntgenologischen Verfahren vorzuziehen ist. Die jüngste Entwicklung einer genauen und präzisen Methode zur Mineralsalzbestimmung durch Cameron und seine Mitarbeiter (10) ermöglicht vor allem eine spezifisch quantitative Messung der Knochendichte.

Durch die Messung des Bone-Mineral-Content (=Mineralsalzgehalt) an insgesamt 6 Meßstellen (15 % der Ulnalänge, 33 % der Ulnalänge und Calcaneus jeweils beidseits) versuchten wir als erste Untersuchergruppe uns bei einem Diabetes mellitus Patientenkollektiv einen genauen Überblick über den Mineralsalzgehalt des gesamten peripheren Skeletts zu verschaffen und waren so auch in der Lage, Seitenunterschiede festzustellen und die Meßwerte unabhängig vom unterschiedlichen Gebrauch der Extremitäten zu werten.

Anhand unserer Ergebnisse ist es uns auf Grund des relativ kleinen Patientenkollektivs nur möglich, Tendenzen anzugeben, die aber, wie oben diskutiert, durchaus mit den Ergebnissen der meisten früher erschienenen Arbeiten, die auf anderen Meßmethoden beruhen, in Einklang zu bringen sind.

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

Im Rahmen der Untersuchungen wurden an 40 Patienten mit gesichertem Diabetes mellitus Messungen des Mineralsalzgehaltes an rechter und linker Ulna und beidseits am Calcaneus durchgeführt. Dabei wurde die Gammastrahlenabsorptionsmessung als Einisotopenmethode nach Cameron und Sorenson (10) verwendet. Diese Methode beruht auf der Schwächung einer von dem Radionuklid Jod^{125} emittierten Strahlung durch den im Knochen eingelagerten Hydroxylapatit. Die Meßwerte wurden in Form von Absorptionskurven über dem Knochen aufgezeichnet und anschließend graphisch ausgewertet. Als Vergleichsbasis für die Ergebnisse des Patientenkollektivs dienten die von Rehbach (45) am Calcaneus und die von Nixel (42) an der Ulna ermittelten Bone-Mineral-Content (BMC) Normalwerte. Meßwerte außerhalb des 2s-Normbereiches wurden als pathologisch bewertet.

Bei der Auswertung der BMC-Werte an der Ulna bei weiblichen Patienten fiel auf, daß bei 52,5 % der Diabetespatientinnen die Mineralsalzwerte pathologisch vermindert sind, d.h. unterhalb der 2s-Normgrenze liegen. Besonders hoch war die Mineralsalzminderung bei Patientinnen mit juvenilem Diabetes, die im Mittel um 38 % gegenüber der Norm reduzierte Mineralsalzwerte aufwiesen, im Vergleich zu nur 20 % bei den übrigen Patientinnen mit Diabetes mellitus. Diese Verminderung wurde im wesentlichen auch durch Messungen am Calcaneus bestätigt. Hier hatten 42 % der Patientinnen pathologisch verminderte Werte. Schließlich ergab die Auswertung bei den Frauen, daß 38 % der Diabetespatientinnen pathologische Werte am gesamten peripheren Skelett (Ulna + Calcaneus) aufwiesen.

Aus der Korrelation der Meßwerte der linken Ulna und des rechten Calcaneus, die einen hoch signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = 0{,}585$ zeigt, kann man mit Sicherheit feststellen, daß sich der BMC-Gehalt am peripheren Skelett

gleich verhält, d.h. daß Ulna- und Calcaneus-BMC-Wert in gleicher Weise zu- bzw. abnehmen. Beide Meßstellen sind somit für die Beurteilung gut geeignet.

Bei den männlichen Patienten war die Abweichung von der Norm etwas geringer als bei den weiblichen. So wiesen 33,3 % der Diabetiker an der Ulna einen pathologischen Wert auf, am Calcaneus 26,7 %. Auch bei den Männern ist es auffällig, daß die größten BMC-Wert-abweichungen bei den Patienten unter 50 Jahren festzustellen sind; 20 % der hier gemessenen männlichen Diabetiker weisen pathologisch reduzierte Mineralsalzwerte am gesamten peripheren Skelett auf.

Patientinnen, die schon an diabetesbedingten Folgekrankheiten erkrankt sind, wie z.B. Mikroangiopathie, Angiopathie und Neuropathie, weichen signifikant stärker vom Normwert ab, als Patientinnen ohne Folgekrankheiten. In dem Krankengut hatte jede dritte Patientin eine oder mehrere diabetische Folgekrankheiten. Bei den Männern litten 46,7 % der Patienten an einer Folgekrankheit.

Des weiteren wurde untersucht, ob bei den Diabetikern zwischen dem BMC-Wert und der Dauer des Diabetes eine Korrelation besteht. Bei den Frauen ergab sich, daß Patientinnen mit einer Diabetesanamnese von 1 - 9 Jahren weniger stark vom Normwert abwichen, als Patientinnen, die 20 - 30 Jahre lang an ihrem Diabetes litten. Bei den männlichen Diabetikern ergab sich eine gute Korrelation zwischen der Diabetesdauer und der Abweichung vom Normwert, d.h. je länger der Diabetes bestand, umso stärker waren die BMC-Werte reduziert.

Schließlich wurde untersucht, ob Diabetiker, die schon an Diabetesfolgekrankheiten erkrankt sind, sich hinsichtlich der Dauer ihrer Erkrankung von Patienten ohne Folgekrankheiten unterscheiden. Das Ergebnis war bei den Frauen positiv, Diabetikerinnen mit Folgekrankheiten leiden durchschnittlich

10 Jahre länger an Diabetes als Patientinnen ohne Spätkomplikationen.

Bei allen Patientinnen wurden auch die Röntgenbefunde auf eine röntgenologisch diagnostizierbare Knochendichteminderung durchgesehen. Bei der Überprüfung des Zusammenhangs zwischen BMC-Wertminderung und Osteoporose wurde bei 6 Frauen eine Osteoporose des Stammskeletts gefunden und diese Patientinnen wichen vom Normwert erheblich stärker ab, als die ohne Osteoporose. Außerdem wiesen sie doppelt so häufig diabetische Folgekrankheiten auf.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALBRIGHT, F., REIFENSTEIN, E.C.,:
Parathyreoid Glands and Matabolic Bone Disease selected studies
Baltimore, Williams and Wilkins Company, p. 150

2. ARCANGELI, P., Toffocondi, R., :
Les osteopathies dur diabetes. Etude clinique et pathologique
Rev. Rhum 37, 147 - 149 1970

3. BARNETT, E., Nordin, R. :
Clinical and radiological problems of thin bone
Brit. J. Radiol. 34 683-692 1961

4. BARNETT, E., Nordin, R. :
The radiological diagnosis of osteoporosis a new approach
Clin. Radiol 11 166-174 1960

5. BARTELHEIMER, H., SCHMITT-RHODE, J., :
Osteoporose bei Diabetes mellitus
Ergeb. inn. Med. u. Kindkh. 7 569-572 1956

6. BERGER, H. :
Medizintechnik 6 183 1966

7. BERNEY, P.W. :
Osteoporosis and Diabetes mellitus
J. Jowa Med. Soc. 42 10-12 1952

8. BETRAM, H., :
Wiener klinische Wochenschrift 70 1958

9. BOULET, P., Mirouze, J., Pelissier, M. :
Le pied diabetique
Sem. Hop. Paris 30, 2392 1954

10. CAMERON, J.R., Sorenson, J.A. :
Measurement of bone mineral in vivo an improved method
J. Nucl. Med. 8, 268 1967

11. CAMERON, J.R., Mazess, R.B., Sorenson, J.A. :
Precision and accurancy of bone mineral determinatrion by direct photonabsorptiometry
Invest. Radiol. 3, 141 1968

12. DONNER, M., MC AFFEE, J. :
Roentgenographic manifestations of diabetes mellitus
Amer. J. med. Sci. 239, 622 1960

13. FENZ, E. :
Diabetes mellitus
Urban und Schwarzenberg, Wien-Innsbruck 1950

14. FORGACS, S., ROSINGER, A., V`ERTES, L. :
Diabetes mellitus and osteoporosis
Endocrin. 67 (3), 343-350 1976

15. FROST, H.H., TAHASHAHI :
Decreased cortical bone resorption in ribs of patients with wellcontrolled diabetes mellitus
Diabetes 14, 455 1965

16. GASTINEAU, C.F., POWER, M.H. :
Metabolic studies of a patient with osteoporosis and diabetes mellitus
Proc.Staff. Mayo Clinic 34, 165 1959

17. GEBHARD, M., ZWICKER, H. :
Zur röntgenologischen Mineralsalzäquivalentbestimmung des Knochens 2. Mitteilung Fortschritt. Röntgenstr. 112, 798 1970

18. GOLDSTEIN, S., LITTLEFIELD, J.W. SOELDNER, J.S. :
Diabetes and aging diminished plating efficiency of cultural human fibroblasts
Proc. Natl.Acad. Sci. 64, 155-160 1969

19. GRIFFITH, R., STONEBRIDGE, J., LEHMANN, J. :
Current methods of in vivo measurement of osteoporosis
Amer. J. phys. Med. 52, 75-91 1973

20. GÜNTHER, O. :
Osteopathie als Diabetesspätkomplikation
Halle 1956 Carl Mahold Verlag

21. HERNBERG, G. :
Skelettveränderungen bei Diabetes mellitus bei Erwachsenen
Acta med. scand. 143, 1-14 1952

22. HEUCK, F., Schmidt, E. :
Zur Osteoporose bei Diabetes mellitus
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 64, 464 1956

23. HEUCK, F. :
Radiologische Aspekte der Osteoporose
Dtsch. med. Wschr. 92, 2272 1967

24. HEUCK, F., SCHMIDT, E. :
Die quantitative Bestimmung des Mineralsalzgehaltes des Knochens aus Röntgenbild
Röfo 93 (5) 523 1960

25. KEANE, B.E., SPIEGLER, G., DAVIS, R. :
Quantitative Evaluation of bone-mineral-content by a radiographic method
Brit. J. Radiol. 32, 162 1959

26. KELIN, M., FROST, H. :
Cortical area of diabetic rib.
Nenry Ford Hosp. Bull. 12, 547-555 1964

27. KELIN, M., FROST, H. :
The numbers of bone resorption an foci in ribs
Henry Ford Hosp. Bull. 12, 527-536 1964

28. KLEIN, M., FROST, H., SEDLIN, E. :
A pilot study of lamellar bone physiology in diabetes mellitus
Henry Ford Hosp. Bull. 12, 55-62 1964

29. KOTZ, Fr., Frey, W. :
Bestimmung des Mineralsalzgehaltes am peripheren Skelett (Ulna und Calcaneus) bei Schilddrüsenkranken mit Hilfe der J 125 Methode
Poliklinik der Radiologie Uni München

30. KUHLENCORDT, F., WIENERS, H., GOCKE, H. :
Skelettuntersuchungen bei Diabetikern bis zum 45. Lebensjahr
Dtsch. med. Wschr. 91, 1913-1917 1966

31. LEVIN, M. E. et al. :
Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult inset diabetes
N. Engl.Jour.Med. 294 (5), 241-245 1976

32. MATHES, E. :
Osteopenia in insulintreated patients with diabetes
Diabetologia 16 (4), 207 1979

33. MEEMA, H., MEEMA, S. :
The relationship of diabetes mellitus and body weight to osteoporosis in elderly females
Canac. med. Assoc.J. 96, 132-139 1966

34. MEHNERT, H., SEWERING, H., REICHSTEIN, W., VOGT, H.:
Dtsch. med. Wschr. 93, 2044 1968

35. MEISSNER, J. :
Über die radiologischen Verfahren zur Mineralsalzbestimmung im Knochen
Der Radiologe 5, 129 1969

36. MENCZEL, J., MAKIN, M., ROBIN, G. :
Prevalence of diabetes mellitus in Jerusalem its association with presenile osteoporosis
Isr.J.Med. Sci, 8, 918-919 1972

37. MEHRLICH, P., FREY, W. :
Vergleichende Mineralsalzbestimmung am Calcaneus mit der J 125 Gammastrahlenabsorptionsmethode im Verlauf von Frakturen
Poliklinik für Radiologie Uni München

38. MONTENERO, M., GUTTADAMO, M. :
L `osteopathie dans le diabetic; 4. Congre`s de la Federation internationale de Diabetê Genève 1961

39. NETTER, H. :
Theoretische Biochemie
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelb. 1959

40. NEUMANN, H.W., ARNOLD, W.D. :
Das Vorkommen von Osteoporose und Retinopathien beim Diabetes mellitus
Zbl. Chirurgie 95, 521-528 1970

41. NEUMANN, H.W., ARNOLD, W.D. :
Häufigkeit eines Diabetes mellitus bei 343 Fällen von Stammosteoporose
Zbl. Chirurgie 96, 1395-1401 1971

42. NIXEL, E. :
Bestimmung des Mineralsalzgehaltes bei Gesunden an Ulna und Mittelfinger durh J 125 Absorptionsmessung
Inauguraldissertation, München 1976

43. PENDERSEN, J. :
The pregnant diabetic and her new born, problems and management
Baltimore, Will., Wilk. Comp. 60-107 1967

44. RASSOW, J., SCHRÜTER, H.D. :
Über ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Mineralsalzgehaltes von Knochen mit radioaktiven Isotopen 2. Mitteilung
Röfo 111/2 , 155 1969

45. REHBACH, R., FREY, W. :
Messung des Mineralsalzgehaltes am Calcaneus mit der J 125-Absorptionsmehtode und dem röntgenologischen Verfahren nach Heuck
Inauguraldissertation München 1977

46. REYNOLDS, W., KARO, J. :
Radiologic diagnosis of metabolic bone disease
Orth.Clin.Amer. 3, 521-543 1972

47. RINGE, J., KRUSE, H., KUHLENCORDT, F. :
Repeated bone mineral measurement in patients with primary and secundary hyperparathyreodism by photonabsorptiometry.
AE-Report 489, Vol 2 Aktiebolayet Atomenergie

48. RINGE, J., REHPENNIG, W., KUHLENCORDT, F. :
Physiologische Änderung des Mineralsalzgehaltes an Ulna und Radius in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht
Fortschr. Röntgenstr. 126, 376 1977

49. RIZVI, S. :
Study of metabolic disorder in uncontrolled diabetes mellitus
Indian J.Med. Sci. 31 (5-6) , 85-89 1978

50. ROOT, H.F., WHITE, P. MARBLE, A. :
Abnormalties of calcium depositum in diabetes mellitus
Arch. Int. Med. 53, 46 1934

51. RUBACH, A., FREY, W. :
Gleichzeitige Bestimmung des Mineralsalzgehalten an Ulna und Calcaneus bei Patienten mit Stammosteoporose
Inauguraldissertation München 1977

52. SCHUSTER, W., REISS, K.H. KRAMER, K. :
Quantitative Mineralsalzbestimmung am kindlichen Skelett. Physikalische Grundlagen und klinische Ergebnisse.
Dtsch. med. Wschr. 94 (39) , 1983 1969

53. WHITE, P.D. :
Diabetes 5, 445 1956

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Frey für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Für die rege Anleitung beim praktischen Teil der Arbeit und für die Durchsicht des Dissertationsmanuskripts möchte ich Herrn Dr. Rohloff danken.

Bei Fr. Kroll möchte ich mich für das Anfertigen der Photographien bedanken.

L E B E N S L A U F

Am 17.5.1958 wurde ich als Sohn des Diplom-Chemikers Dr. Joseph Vogl und seiner Ehefrau Therese, geborene Ruhland als erstes von 2 Kindern in München geboren.

Von 1964 - 1968 besuchte ich in München die Simmern-Volksschule. Im Schuljahr 1968/69 wechselte ich auf das humanistische Maximiliansgymnasium in München, wo ich nach 8 Jahren Gymnasialzeit im Frühjahr 1976 das Abitur ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1976/77 an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im August 1978 das Physikum (ärztliche Vorprüfung) nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte absolvierte. Im August 1979 legte ich den ersten Teil der ärztlichen Prüfung und im August 1980 den zweiten Teil ab.